

**Aus dem Fachbereich Medizin der
Philipps - Universität Marburg**
Univ.-Prof. Dr. med. Walter Sekundo

**Transplantatanlagerate bei Verwendung von 5% SF₆- Gas versus
Luft bei der Endotamponade im Rahmen der Descemet-Membran
Endothelialen Keratoplastik (DMEK): Eine retrospektive
Erhebung.**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps - Universität Marburg
vorgelegt von

Paraskevas Ampazas, F.E.B.O.

aus Cholargos-Attika

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps - Universität
Marburg am: 29. Juni 2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. W. Sekundo

1. Korreferent: Herr PD Dr. M. Dirisamer

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<i>Abbildungsverzeichnis</i>	6
<i>Tabellenverzeichnis</i>	8
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	9
Zusammenfassung und Abstract	10
<i>Zusammenfassung</i>	10
<i>Abstract</i>	12
1. Einleitung	13
Anatomie der Hornhaut	13
<i>Epithelschicht</i>	13
<i>Bowman-Membran</i>	15
<i>Stroma</i>	16
<i>„pre-Descemet's layer“ (PDL oder Dua-Schicht)</i>	18
<i>Descemet-Membran</i>	18
<i>Endothelzellschicht</i>	19
Die Hornhautpathologie	23
Die Fuchs-Endotheldystrophie	26
<i>Stadium 1</i>	28
<i>Stadium 2</i>	31
<i>Stadium 3</i>	32
<i>Stadium 4</i>	33
<i>Diagnostik</i>	34
<i>Symptomatologie</i>	35
<i>Therapie</i>	35
Definition der DMEK	38
Geschichte der Lamellaren Hornhauttransplantationen	39
Indikationen zur Anwendung der DMEK	41
Chirurgische Technik	43
<i>Transplantatpräparation und Vorbereitung</i>	43
<i>Descemetorhexis</i>	45
<i>Implantation des Transplantats in die Vorderkammer</i>	46
<i>Positionierung des Transplantats</i>	48
<i>Förderung der Transplantatadhäsion und Behandlung der Transplantatablösung</i>	49
2. Fragestellung	57
2. Patienten und Methoden	59
<i>Chirurgisches Protokoll</i>	59
<i>Postoperative Patientenversorgung</i>	60
<i>Statistische Analyse</i>	61
3. Ergebnisse	62
<i>Demographische Patientendaten</i>	62
<i>Rebubbling-Rate</i>	65
<i>Lernkurve</i>	65

<i>Endothelzelldichte</i>	65
<i>Bestkorrigierte Sehschärfe</i>	66
<i>Subjektive Refraktion</i>	66
<i>Komplikationen außer Transplantatablösung</i>	68
<i>4. Diskussion</i>	69
<i>5. Bibliographie</i>	72
<i>Tabellarischer Lebenslauf</i>	79
<i>Verzeichnis der akademischen Lehrer</i>	80
<i>Danksagung</i>	81
<i>Ehrenwörtliche Erklärung</i>	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Hornhaut (Modifiziert nach Oculus333)	14
Abbildung 2: Biomikroskopisches Bild eines physiologischen Hornhautendothels (Quelle: Eigene Darstellung).....	20
Abbildung 3: Messung der Endothelzelldichte bei einem physiologischen Hornhautendothel (Quelle: Eigene Darstellung)	21
Abbildung 4: Optische Kohärenztomographie (OCT) einer gesunden Hornhaut (Quelle: Eigene Darstellung).....	22
Abbildung 5: Endothelmikroskopisches Bild einer Cornea Guttata (Modifiziert nach Daljit Singh, MBBS, MS, DSc).....	28
Abbildung 6: Cornea Guttata (Modifiziert nach Jordan M. Graff, MD).....	29
Abbildung 7: Cornea Guttata im regredierte Licht (Modifiziert nach „Edward S. Harkness Eye Institute“, Columbia University)	30
Abbildung 8: Elektronenmikroskopisches Bild von Guttatae (Modifiziert nach American Academy of Ophthalmology)	30
Abbildung 9: Optische Kohärenztomographie (OCT) einer Cornea guttata (Modifiziert nach Bartlomiej J. Kaluzny, MD, PhD et. al.).....	31
Abbildung 10: FECD Stadium 2 (Epithel- und Stromaödem) (Modifiziert nach www.willseye.org).....	32
Abbildung 11: Bullöse Keratopathie (Modifiziert nach American Academy of Ophthalmology)	33
Abbildung 12: Vaskularisation der Hornhaut und Subepitheliale Vernarbung bei FECD Stadium 4 (Modifiziert nach emedicine.medscape.com)	34
Abbildung 13: Transplantatpräparation mit der Peeling-Methode (Quelle: Eigene Darstellung)	44
Abbildung 14: Descemetorhexis mit einem inversen Sinsky Haken nach Price (Quelle: Eigene Darstellung).....	46
Abbildung 15: DMEK- Transplantat in Geuder®-Injektor (Modifiziert nach Prof. Dr. med. Peter Szurman)	47
Abbildung 16: Injektion eines DMEK- Transplantats in die Vorderkammer (Quelle: Eigene Darstellung).....	47
Abbildung 17: Positionierung des DMEK- Transplantats nach Liarakos et al. (Quelle: Eigene Darstellung).....	48
Abbildung 18: Entfalten des DMEK- Transplantats mit der Hilfe einer Luftblase (Quelle: Eigene Darstellung).....	49
Abbildung 19: Zusammenfassung aller Stadien der DMEK-Procedur (Quelle: Eigene Darstellung).....	50
Abbildung 20: Zusammenfassung aller Stadien der DMEK-Procedur (Quelle: Eigene Darstellung)	51
Abbildung 21: Zusammenfassung aller Stadien der DMEK-Procedur (Quelle: Eigene Darstellung).....	52
Abbildung 22: Spaltlampen-Foto der mittelperipheren Hornhaut eines Patienten mit Fuchs'-Dystrophie nach der Behandlung mit DMEK (Modifiziert nach Marienne Price, Ph.D., www.eyeworld.org)	53
Abbildung 23: Spaltlampen-Foto von einem mit DMEK transplantierten Patienten (Modifiziert nach M. Dirisamer, M.D. et al)	54

Abbildung 24: Spaltlampen-Foto von einem mit DMEK transplantierten Patienten (Modifiziert nach eyerounds.org)	54
Abbildung 25: Spaltlampen-Foto von einem mit DMEK transplantierten Patienten (Modifiziert nach M. Dirisamer, M.D. et al.)	55
Abbildung 26: OCT-Untersuchung eines mit DMEK transplantierten Patienten (Quelle: Eigene Darstellung).....	56
Abbildung 27: Maximale Nachbeobachtungszeit der Patienten in Monaten.....	63
Abbildung 28: Hornhautendothelzellichte (ECD) in Zellen per mm ² über Zeit in Monaten	66
Abbildung 29: Sphärisches Äquivalent in Dioptrien und Standardabweichung über Zeit.....	67
Abbildung 30: Zylinder in Dioptrien und Standardabweichung über Zeit	68

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: IC3D Klassifikation der Hornhautdystrophien mit dazugehöriger Kategorie.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 2: Geeignete und ungeeignete Kandidaten für DMEK.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 3: Demographische Patientendaten, Spenderdaten, BCVA, subjektive Refraktion und okuläre Nebenerkrankungen.</i>	<i>64</i>

Abkürzungsverzeichnis

<i>Abk.</i>	<i>Abkürzung</i>
<i>BCVA</i>	<i>Best Corrected Visual Aquity (Bestkorrigierte Sehschärfe)</i>
<i>bzw.</i>	<i>Beziehungsweise</i>
<i>CXL</i>	<i>Kollagen-Quervernetzung</i>
<i>DALK</i>	<i>Deep Anterior Lamellar Keratoplasty</i>
<i>D</i>	<i>Dioptrien</i>
<i>DM</i>	<i>Descemet-Membran</i>
<i>DLEK</i>	<i>Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty</i>
<i>DMEK</i>	<i>Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty</i>
<i>DSAEK</i>	<i>Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty</i>
<i>DSEK</i>	<i>Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty</i>
<i>ECD</i>	<i>Endothelial Cell Density (Endothelzelldichte)</i>
<i>EK</i>	<i>Endothelial Keratoplasty</i>
<i>Eng.</i>	<i>Englisch</i>
<i>FCED</i>	<i>Fuchs Corneal Endothelial Dystrophy</i>
<i>IOL</i>	<i>Intraocular Lens (Intraokularlinse)</i>
<i>IOP</i>	<i>Intraocular Pressure (Intraokulardruck)</i>
<i>LKP</i>	<i>Lamellar Keratoplasty</i>
<i>logMAR</i>	<i>logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i>
<i>NSAID</i>	<i>Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs</i>
<i>OCT</i>	<i>Optical coherence tomography (Optische Kohärenztomografie)</i>
<i>PK</i>	<i>Penetrating Keratoplasty</i>
<i>PLKP</i>	<i>Posterior Lamellar Keratoplasty</i>
<i>SD</i>	<i>Standard Deviation (Standardabweichung)</i>
<i>SE</i>	<i>Spherical Equivalent (sphärisches Äquivalent)</i>
<i>SF6</i>	<i>Sulfur Hexafluoride</i>

Zusammenfassung und Abstract

Zusammenfassung

Hintergrund / Ziel: Die Arbeit dient dem Vergleich der „*Rebubbling*“-Rate und den klinischen Ergebnissen der „*Descemet membrane endothelial keratoplasty*“ (DMEK) mit 5% Sulfur Hexafluoride (SF6) Gas versus 100% Luft als Tamponade für Transplantatanlage.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive, komparative, interventionelle Fallserie mit 368 pseudophaken Augen mit Fuchs endothelialen Dystrophie oder pseudophaker bullöser Keratopathie, die eine DMEK-Operation zwischen Oktober 2010 und August 2015 und entweder 100% Luft (Gruppe 1; 191 Augen) oder 5% SF6-Gas (Gruppe 2; 177 Augen) als Tamponade bekommen haben. Die „*Rebubbling*“-Rate, Komplikationsrate, bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA), subjektive Refraktion und Endothelzellichte wurden vor Operation sowie postoperativ in der ersten Woche und in den Monaten 1, 3, 6, 12, 24 und 36 analysiert.

Ergebnisse: Die „*Rebubbling*“ Rate betrug 20,4% (39/191 Augen) in Gruppe 1 versus 6,8% (12/177 Augen) in Gruppe 2 ($P < 0,001$). Andere Komplikationen waren das zystoide Makulaödem ($n=5$, Gruppe 1; $n=10$, Gruppe 2; $P=0,14$) und ein Fall mit Verdacht auf Transplantatabstoßungsreaktion ($n=1$, Gruppe 2). Am Ende der Nachbeobachtungsperiode (12 ± 8 Monaten, Gruppe 1; 6 ± 4 Monaten, Gruppe 2), zeigte sich eine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) (in „*logarithm of the minimum angle of resolution*“, (logMAR)) von $1,41 \pm 0,63$ auf $0,27 \pm 0,69$ (Gruppe 1, $P < 0,001$) und von $1,8 \pm 0,63$ auf $0,13 \pm 0,56$ (Gruppe 2, $P < 0,001$). Die Prozentzahl der Augen mit $BCVA \geq 0,2$ logMAR lag bei 64,4% (123/191, Gruppe 1) und 60,5% (107/177, Gruppe 2; $P=0,43$). Der Endothelzellverlust 12 Monaten nach DMEK betrug $44 \pm 18\%$ (Gruppe 1) versus $33 \pm 15\%$ (Gruppe 2; $P=0,07$).

Fazit: Die Verwendung von einer Vorderkammertamponade mit 5% SF₆-Gas führte zu einer geringeren Rate von revisionsbedürftigen Transplantatablösungen. Dabei wurde kein negativer Einfluss auf die Transplantat-Endothelzellen festgestellt. Deshalb wird die Routine-Anwendung von 5% SF₆-Gas als Tamponade bei DMEK empfohlen.

Abstract

Background/Aims: To compare the rebubbling rate and clinical outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) with 5% sulfur hexafluoride gas (SF6) versus 100% air as a tamponade for graft attachment.

Methods: Retrospective, comparative, interventional case series including 368 pseudophakic eyes with Fuchs endothelial dystrophy or pseudophakic bullous keratopathy that underwent DMEK between October 2010 and August 2015 using either air (group 1; 191 eyes) or 5% SF6 (group 2; 177 eyes) as a tamponade. Rebubbling rate, complications, best corrected distance visual acuity (BCVA), manifest refraction and endothelial cell density (ECD) were analyzed before and at 1 week, 1, 3, 6, 12, 24 and 36 months after surgery.

Results: The rebubbling rate was 20.4% (39/191, group 1) versus 6.8% (12/177, group 2; $P<0.001$). Complications included cystoid macular oedema ($n=5$, group 1; $n=10$, group 2; $P=0.14$) and one case of presumed allograft rejection ($n=1$, group 2). By the end of the follow up period (12 ± 8 months, group 1; 6 ± 4 months, group 2), BCVA (logarithm of the minimum angle of resolution, (logMAR)) had improved from 1.41 ± 0.63 to 0.27 ± 0.69 (group 1, $P<0.001$) and from 1.8 ± 0.63 to 0.13 ± 0.56 (group 2, $P<0.001$). The percentage of eyes with $BCVA\geq 0.2$ logMAR was 64.4% (123/191, group 1) and 60.5% (107/177, group 2; $P=0.43$). Endothelial cell loss at 12 months after DMEK was $44\pm 18\%$ (group 1) versus $33\pm 15\%$ (group 2; $P=0.07$).

Conclusion: The use of tamponade with 5% SF6 yielded a significantly lower incidence of graft detachments requiring surgical re-intervention with no detrimental effect on graft endothelial cells. Thus, the routine use of 5% SF6 for graft tamponade in DMEK is recommended.

1. Einleitung

Anatomie der Hornhaut

Die Hornhaut (lateinisch *Cornea*, eingedeutscht auch Kornea, griechisch *keras* = Horn, *keratoeides chitōn* = Hornhaut) ist der glasklare, gewölbte vordere Teil der äußeren Augenhaut. Sie ist der frontale Abschluss des Augapfels, leistet einen Großteil der Lichtbrechung und wird von Tränenflüssigkeit benetzt⁶.

Die menschliche Hornhaut besteht aus sechs Schichten (*Abbildung 1*): Der Epithelschicht, der Bowman-Membran, dem Stroma, der Descemet-Membran und der Endothelzellschicht. In einer Studie aus dem Jahr 2013 wird als sechste eine 15 µm dicke Schicht zwischen Stroma und Descemet-Membran postuliert (Dua-Schicht)¹⁹, die aus 5 bis 8 Lamellen von Kollagen-Typ-1-Bündeln besteht.

Epithelschicht

Die Oberfläche der Hornhaut besteht aus fünf bis sechs Schichten mehrschichtiger Epithelzellen. Das Epithel besteht von innen nach außen aus drei verschiedenen Zelltypen, den Basal-, Flügel- und Schuppenzellen. Es ist im Mittel 40-60 µm dick, wobei seine Dicke zum Limbus hin zunimmt.

Die Basalzellen, die in ihrer Form hochprismatisch mit senkrecht stehendem Kern sind, haften an der Basalmembran und machen 35–45 % der Gesamtdicke des Epithels aus. Die Basalzellen in der Limbusregion sind teilungsfähig und bilden das Keimschichtepithel der Cornea. Außerhalb der Basalzellen liegen zwei oder drei Schichten von Flügelzellen, die aus ehemaligen Basalzellen bestehen und bei ihrer Zellwanderung zur Außenseite flach werden.

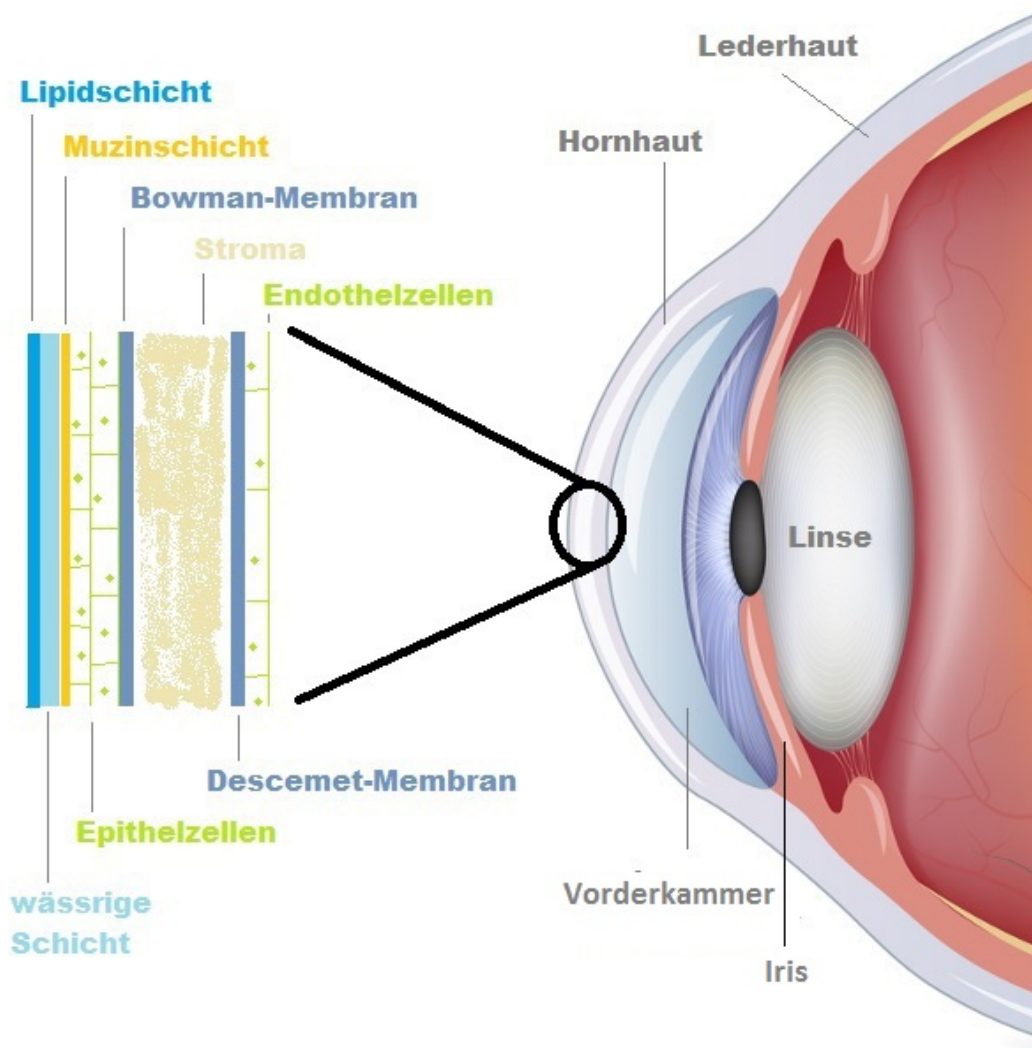


Abbildung 1: Anatomie der Hornhaut (Modifiziert nach Oculus333)

Nach weiterem Vordringen der Flügelzellen an die Oberfläche werden aus ihnen schließlich die Schuppenzellen. Diese enthalten weniger Organellen und Desmosomen als die Basal- und Flügelzellen und sind zwei- bis dreischichtig angeordnet.

Die oberflächlichen Zellen die an den Tränenfilm angrenzen, stabilisieren vermutlich den Tränenfilm und sind an der Aufnahme von Nährstoffen beteiligt. Ihre Höhe beträgt etwa $0,5\ \mu\text{m}$, ihre Breite $0,3\ \mu\text{m}$ und ihr Abstand etwa $0,5\ \mu\text{m}$. Sie sind mit vielen Mikrozotten bzw. Mikrovilli besetzt. Wenn man diese Zellen

mit den Mikrozotten im Elektronenmikroskop betrachtet, dann werden zwei verschiedene Zelltypen sichtbar: lange, dunkle Zellen und kleine, helle Zellen. Die dunklen Zellen sind die älteren und reiferen Zellen, die in den Tränenfilm abgeschuppt werden und zeichnen sich durch eine hohe Dichte an Mikrozotten aus. Die kleinen, hellen Zellen sind die jüngeren Zellen, haben deutlich weniger Mikrozotten und werden somit nicht sofort in den Tränenfilm abgeschuppt. Die Struktur der an den Tränenfilm angrenzenden Epithelschicht ist damit unregelmäßig^{6,26,72}.

Da die Hornhaut normalerweise nicht vaskularisiert ist, ist sie nicht in der Lage eine eigene Immunantwort einzuleiten. Deswegen befinden sich die Langerhans-Zellen in der Nähe vom Limbus im Epithel, die bei Kontakt mit Fremdanitigenen aktiviert werden. Sie wandern von der Limbusregion zu den nächstgelegenen Lymphknoten und lösen dort eine Immunreaktion gegen das Antigen aus.

Die ineinander verflochtenen Basalzellen bilden die unterste Zellschicht des Epithels. Das Hornhautepithel wird durch ihre Desmosomen an den Vorder- und Seitenwänden sowie basale Hemidesmosomen-Verankerungen mit der Basalmembran widerstandsfähig gegen mechanische Beanspruchung (z. B. Augenreiben). Sie haben eine durchschnittliche Höhe von etwa 24 μm und Breite von etwa 12 μm ^{6,26,72}.

Bowman-Membran

Die Bowman-Membran (auch Bowman-Schicht oder Lamina limitans anterior) hat eine Dicke von etwa 12 μm und liegt zwischen dem Stroma und der Basalmembran. Sie ist keine richtige Membran, sondern eine Ansammlung von Kollagenfibrillen und Proteoglykanen. Die Vorderfläche der Bowman-Membran ist glatt und formt die Basalmembran. Die Kollagenfibrillen haben einen Durchmesser von etwa 20–30 nm, was ungefähr zwei Drittel der Dicke derer im Stroma entspricht. Da die Kollagenfibrillen zufällig angeordnet und aus abgesonderten Keratinozyten des Stromas zusammengesetzt sind, kann man von

einem engen Zusammenspiel zwischen Bowman-Membran und Stroma ausgehen. Weiterhin ist sie unabdingbar für die Erhaltung der Epithelstruktur. Eine deutliche Bowman-Membran besitzen nur Primaten^{6,26,72}.

Stroma

Das Stroma macht etwa 90 % der gesamten Hornhautdicke aus. Es ist die mittlere Schicht der Hornhaut und mit 400–500 µm die dickste aller Hornhautschichten.

Das Hornhautstroma besteht aus Fasern, Zwischensubstanzen sowie Zellen (Keratozyten) und Nervenfasern und ist in seiner Gesamtheit grundsätzlich ein Bindegewebe. Zelluläre Komponenten existieren im Stroma nur etwa in der Größenordnung von 2–3 %. Der Rest wird von verschiedenen Komponenten der extrazellulären Matrix (i.e. Kollagenfibrillen, Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen) ausgefüllt. Elektronenmikroskopisch betrachtet sind alle Kollagenfibrillen ähnlich dick (25–30 nm) und im Gegensatz zu den Sklerafibrillen gleichmäßig, innerhalb einer Lamelle parallel, angeordnet. Sie erscheinen nicht ausgereift, sondern behalten das ganze Leben lang einen embryonalen Charakter.

Die Kollagenfibrillen bestehen aus 10 % Kollagentyp III und 90 % Kollagentyp I und haben ein für Bindegewebe typisches Kollagenmuster. Jedes Kollagenmolekül besteht aus α -Protein-Ketten. Man geht davon aus, dass sich im Stroma etwa 100–150 Lamellen mit Fibrillen befinden, die 5–6 µm dick sind. Die Lamellen kreuzen sich jeweils unter einem Winkel von 90°, verlaufen parallel zu den anderen Schichten und bilden auf diese Weise ein regelmäßiges Gitter von besonders hoher Stabilität. Diese Anordnung ist neben dem Quellungsgleichgewicht eine der Voraussetzungen für die Transparenz der Hornhaut.

Die Lamellen untereinander sind mit einer Grundsubstanz verbunden. Sie besteht chemisch aus Proteoglykanen, einer Mischung aus Keratinsulfat und

Chondroitinsulfat. Glykosaminoglykane besitzen zahlreiche Oberflächenladungen und sind damit in der Lage, große Mengen an Wasser zu binden. Somit wird die Transparenz der Cornea gewährleistet, da der Brechungsindex zwischen der Grundsubstanz und den Kollagenlamellen auf gleichem Niveau dadurch gehalten werden kann. Wird das Gleichgewicht durch Wasseraufnahme oder Wasserverlust gestört, kommt es an den Grenzflächen zu Reflexionen und Streuungen durch die Änderung am Brechungsindex. Bei Erkrankungen die zur übermäßigen Wasseraufnahme führen (z.B. Fuchs-Endotheldystrophie) quillt die Grundsubstanz und drängt die Fibrillen auseinander, so dass es zur Stauung im Stroma kommt. Zwischen den Lamellen sind nur potentielle Spalträume aufzufinden, die sich z. B. durch Wasserstoffperoxid zu feinsten röhrenförmigen Saftspalten (Bowman-Röhren) erweitern lassen. Hier befinden sich auch einige Hornhautzellen.

Die Keratozyten sind fixe Zellen ähnlich zu den Fibrozyten des Bindegewebes. Diese Zellen haben eine langgestreckte Form und besitzen lange, verzweigte Fortsätze sowie Protoplasmabrücken. So verbinden sie sich untereinander und bilden ein Synzytium. Das bedeutet, dass keine Grenzen mehr zwischen ihnen sichtbar sind. Diese Anordnung der Zellen hat zur Folge, dass bei einem Reizzustand nicht nur die betroffenen Zellen sondern auch die umliegenden reagieren. Unter normalen Umständen teilen sich die Keratozyten nur selten. Bei einer Verletzung der Hornhaut bis in das Stroma hinein vermehren sich die Keratozyten und wandern in das beschädigte Gewebe ein. Die Wunde wird unter Narbenbildung durch Keratozyten verschlossen, die sich dort in Fibroblasten umwandeln und Kollagen und Proteoglykane produzieren. Außerdem gibt es noch die Fibrozyten, die ständig Kollagen bilden und die Grundsubstanz des Stromas sichern.

Weitere Zellen, die sich im Stroma befinden, sind Wanderzellen und können in verschiedenen Formen auftreten (Retikulozyten, Makrophagen, Lymphozyten usw.). Diese Zellen sind Abwehrzellen und wandern im Falle einer Entzündung

zu der betroffenen Stelle hin. Im Limbusgebiet verflechten sich die Lamellen und gehen in die undurchsichtige, weiße Lederhaut (Sklera) über.

„pre-Descemet's layer“ (PDL oder Dua-Schicht)

Die „pre-Descemet's layer“ ist eine feine, gleichwohl sehr belastbare, etwa 15 µm dicke Kollagenfaserschicht, die sich zwischen zentralem Stroma und Descemet-Membran befindet. Sie ist hypothetisch 15 Mikrometer dick. Trotz ihrer geringen Dicke ist sie sehr reißfest und kann einer Druckbelastung von bis zu 2 bar (200 kPa) standhalten. Sie wurde erst in 2013 von dem englischen Ophthalmologen Harinder Dua beschrieben^{18,19}. Während einige Wissenschaftler die Ankündigung begrüßten, warnten andere Wissenschaftler, dass Zeit für andere Forscher erforderlich sei, um die Entdeckung und ihre Bedeutung zu bestätigen. Andere haben die Entdeckung "mit Ungläubigkeit" angesehen⁴⁷. Die Wahl des Namens „Dua's Layer“, den Dua selbst vorgeschlagen hat, wurde ebenfalls stark kritisiert⁴⁷.

Descemet-Membran

Die Descemet-Membran – auch als Demours-Membran, Lamina limitans posterior oder auch hintere Basalmembran bezeichnet – ist die dickste Basalmembran im menschlichen Körper. Die Descemet-Membran nimmt im Laufe des Lebens an Dicke zu. Sie ist zur Zeit der Geburt etwa 3 µm und im Erwachsenenalter 8–10 µm dick.

Die Descemet-Membran ist in verschiedene Schichten unterteilt: Eine ungeordnete, etwa 0,3 µm dicke Schicht, die direkt an das Stroma angrenzt, eine 2–4 µm dicke vordere Schicht und eine hintere formlose, ungeordnete Schicht mit mehr als 4 µm Dicke. Diese letztere (hintere) Schicht, ist diejenige die im Leben ständig an Dicke zunimmt. Die Zunahme der Dicke der Descemet-Membran findet durch Auflagerungen von Endothelkollagen statt. Es wird vermutet, dass sie ein

Ausscheidungsprodukt des Endothels ist. Allerdings wird die mit zunehmendem Alter abnehmende Pumpleistung des Endothels durch die Zunahme ihrer Dicke größtenteils kompensiert. Die Descemet-Membran ist durchsichtig, homogen und besteht hauptsächlich aus Kollagenfasern des Typs VIII und Laminin. Die Kollagenfibrillen bilden ein regelmäßiges, zweidimensionales Sechseckraster, das die Descemet-Membran zur widerstandsfähigsten, elastischen Membran der gesamten Hornhaut macht. Die Descemet-Membran schützt das Endothel gegen Infektionen, mechanischen und chemischen Verletzungen sowie enzymatische Zerstörung^{6,26,72}.

Endothelzellschicht

Das Endothel ist etwa 5 µm dick und besteht aus einer Einzelschicht hexagonaler Zellen mit einem Durchmesser von ca. 20 µm. Normalerweise sind die Zellen regelmäßig in der Form und ähnlich groß. Die Endothelzelldichte (ECD) beträgt bei jungen, erwachsenen Menschen ungefähr 3500 Zellen/mm², nimmt aber mit fortschreitendem Alter normalerweise ab, auch wenn keine Augenerkrankungen, Traumata oder Operationen vorkommen. Die normale altersabhängige Endothelzellverlustrate beträgt 0,6% pro Jahr⁵³.

In den ersten Lebensmonaten zeigen sich selten Zellteilungen in der Peripherie des Endothels vor. Bei Erwachsenen verlieren die Endothelzellen die Fähigkeit zu proliferieren fast vollständig. Im Übergangsbereich zwischen Cornea und Trabekelwerk sind Zellnester zu finden, die in kleinen Vertiefungen der Descemet-Membran liegen und Zellteilungen aufweisen können. Aktuelle Studien haben gezeigt dass die Zellteilung und Proliferation der Endothelzellen medikamentös beeinflusst werden kann z.B. mittels Rho-Kinase Inhibitoren (Y-27632)^{35,36,40,54-56}. Die Endothelzellen sind aktiv am Stoffwechsel beteiligt. Sie besitzen große Kerne und reichlich zytoplasmatische Organellen wie Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, freie Ribosomen und Golgi-Apparate. Die vordere Seite der Zellen grenzt flach an die Descemet-Membran, die hintere Seite an die Vorderkammer des Auges. Hier sind die Zellen nicht mehr

flach, sondern besitzen Mikrozotten und zum Rand hin Falten, wodurch eine größere Oberfläche zum Kammerwasser entsteht.

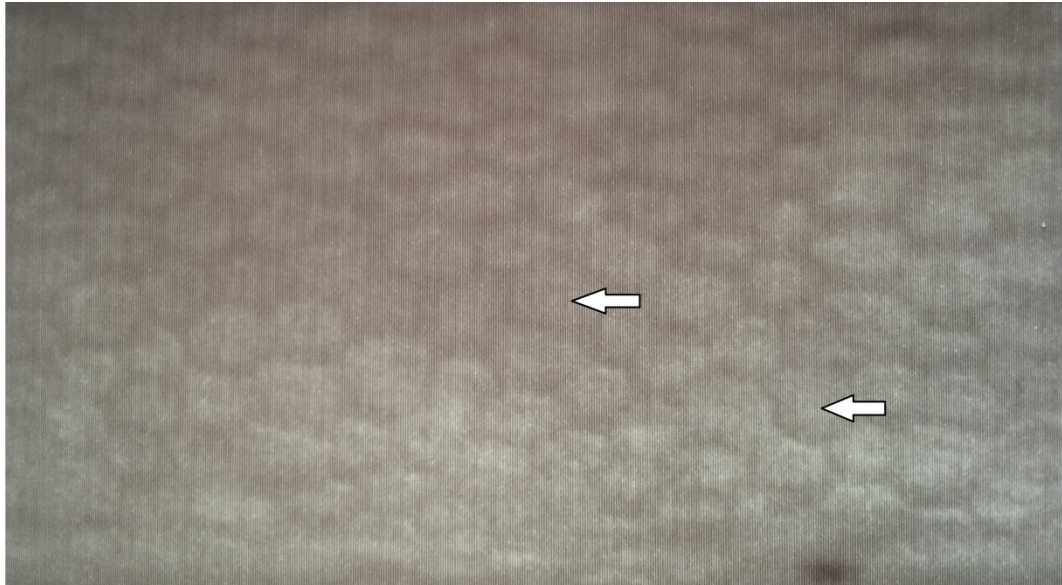


Abbildung 2: Biomikroskopisches Bild eines physiologischen Hornhautendothels; Endothelzellen mit Pfeilen markiert. (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Endothelzellen sind eng miteinander durch komplexe Anschlussstellen ohne Desmosomen verbunden. Durch Spaltverbindungen können Moleküle und Elektrolyte zwischen den Endothelzellen hindurch gelangen. Die gegenseitige Verbindung der Endothelzellschicht schafft eine für das Kammerwasser durchlässige Barriere. Im Vergleich zum Epithel ist das Endothel 7-mal mehr durchlässig für Wasser und 400-mal mehr für Ionen. Absterbende oder ausfallende Zellen werden durch Polymorphismus und Polymegatismus ersetzt um zu gewährleisten, dass die Descemet-Membran immer vollständig von Endothelzellen bedeckt bleibt. Dabei verlieren die Zellen ihre sechseckige Form und es entstehen Zellen unterschiedlicher Form (Polymorphismus) und Größe (Polymegatismus). Für die Aufrechterhaltung der Pumpenleistung des Endothels ist eine Zelldichte von mindestens 300–800 Zellen/mm² nötig.

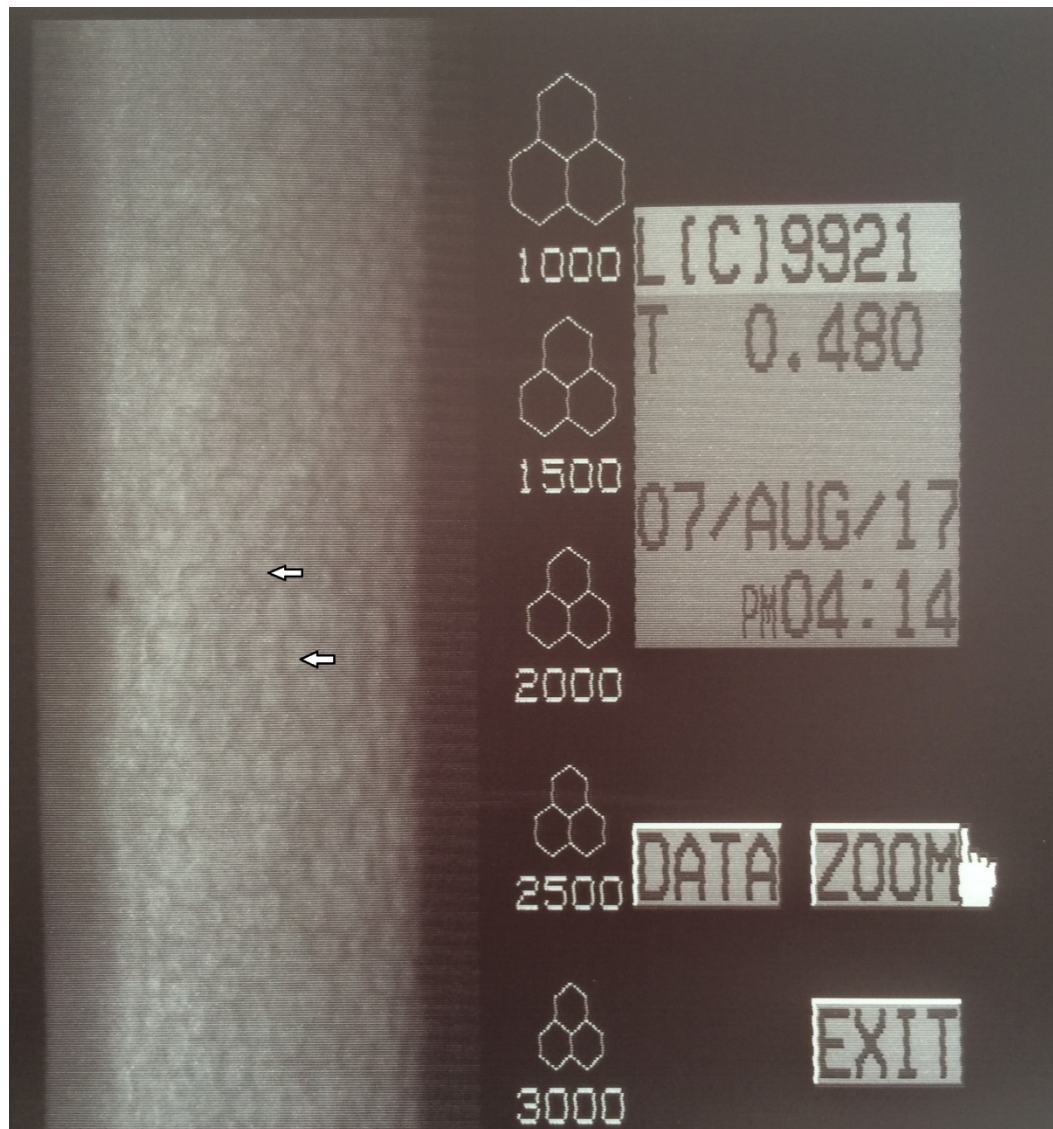


Abbildung 3: Messung der Endothelzelldichte bei einem physiologischen Hornhautendothel; Endothelzellen mit Pfeilen markiert. (Quelle: Eigene Darstellung)

Eine der wichtigsten Aufgaben des Endothels ist es, den Hydratationszustand des Stromas zu regulieren und dadurch die Transparenz der Hornhaut zu erhalten. Des Weiteren produziert das Endothel bestimmte Komponenten der Descemet-Membran und reguliert den Austausch von Stoffwechselprodukten zwischen Kammerwasser und Stroma. Das durch den Stoffwechselvorgang eindringende Wasser muss von den Endothelzellen unter Verbrauch von Stoffwechselenergie wieder aus der Hornhaut herausgepumpt werden.

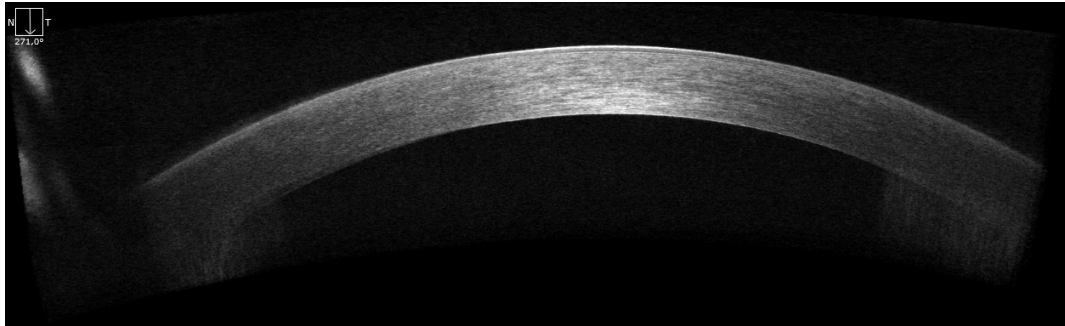


Abbildung 4: Optische Kohärenztomographie (OCT) einer gesunden Hornhaut (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Hornhautpathologie

Hornhauterkrankungen lassen sich in 2 großen Gruppen unterteilen. Die entzündlichen und nicht-entzündlichen Grunderkrankungen. Die entzündlichen Erkrankungen sind Keratitiden, die durch chemische (Säure, Lauge), physikalische (UV-Strahlen), mechanische (Fremdkörper) Reize entstandene Geschwüre mit Infektion durch Eintritt von Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilzen aufgrund oberflächlicher Verletzung der Hornhaut. Zu den nicht-entzündlichen Erkrankungen gehören Hornhautdystrophien und Degenerationen. Hornhaut- Degenerationen sind nicht angeborene Veränderungen der Hornhaut, die durch multifaktorielle Einflüsse wie Alter, Verletzungen, Entzündungen und Infektionen zur strukturellen, funktionellen und Formveränderungen führen.

Die Hornhautdystrophien, bei denen nicht selten in fortgeschrittenen Stadien eine Hornhauttransplantation notwendig ist, handelt es sich um erbliche, bilaterale und progressive Erkrankungen, die im Laufe des Lebens nahezu immer zur Hornhauttrübungen führen. Bis Dato sind 22 verschiedene Formen von Hornhautdystrophien beschrieben und Großteil davon wird autosomal-dominant vererbt ⁷⁶. Hornhautdystrophien wurden anhand ihres Erscheinungsbildes eingeteilt. Auf Grund der Insuffizienz und Fehlinterpretationen der konventionellen Klassifikation der Hornhautdystrophien nach Phänotyp wurde eine neue internationale Klassifikation mit Einbeziehung der genetischen Analysen erstellt. Hier werden die Erkrankungen in 4 verschiedenen Kategorien eingeteilt ⁷⁶.

Kategorie 1 (C1): klinisch und histologisch klar definierte Dystrophie mit Identifikation des Gens und der Mutationen.

Kategorie 2 (C2): klinisch und histologisch klar definierte Dystrophie mit bekannter Chromosomenlokalisation und unbekannter Genidentifikation.

Kategorie 3 (C3): klinisch und histologisch klar definierte Dystrophie ohne genetische Analyse.

Kategorie 4 (C4): Verdacht auf eine neue oder bereits dokumentierte Dystrophie, wobei die Eigenständigkeit noch nicht erwiesen ist.

Tabelle 1: IC3D Klassifikation der Hornhautdystrophien mit dazugehöriger Kategorie ⁷⁶

<i>Epitheliale und subepitheliale Dystrophien (Name auf Englisch)</i>	
<i>1. Epithelial basement membrane dystrophy (EBMD)</i>	<i>meistens degenerativ, selten C1</i>
<i>2. Epithelial recurrent erosion dystrophies (EREDs)—Franceschetti corneal dystrophy (FRCD) , Dystrophia Smolandiensis (DS) und Dystrophia Helsinglandica (DH)</i>	<i>C3</i>
<i>3. Subepithelial mucinous corneal dystrophy (SMCD)</i>	<i>C4</i>
<i>4. Meesmann corneal dystrophy (MECD)</i>	<i>C1</i>
<i>5. Lisch epithelial corneal dystrophy (LECD)</i>	<i>C2</i>
<i>6. Gelatinous drop-like corneal dystrophy (GDLD)</i>	<i>C1</i>
<i>Epitheliale–stromale TGFBI Dystrophien</i>	
<i>1. Reis–Bücklers corneal dystrophy (RBCD)</i>	<i>C1</i>
<i>2. Thiel-Behnke corneal dystrophy (TBCD)</i>	<i>C1</i>
<i>3. Lattice corneal dystrophy, type 1 (LCD1) — variants (III, IIIA, I/IIIA, IV) of lattice corneal dystrophy</i>	<i>C1</i>
<i>4. Granular corneal dystrophy, type 1 (GCD1)</i>	<i>C1</i>
<i>5. Granular corneal dystrophy, type 2 (GCD2)</i>	<i>C1</i>
<i>Stromale Dystrophien</i>	
<i>1. Macular corneal dystrophy (MCD)</i>	<i>C1</i>
<i>2. Schnyder corneal dystrophy (SCD)</i>	<i>C1</i>
<i>3. Congenital stromal corneal dystrophy (CSCD)</i>	<i>C1</i>
<i>4. Fleck corneal dystrophy (FCD)</i>	<i>C1</i>

5. Posterior amorphous corneal dystrophy (PACD)	C1
6. Central cloudy dystrophy of François (CCDF)	C4
7. Pre-Descemet corneal dystrophy (PDCD)	C1 oder C4
<i>Endotheliale Dystrophien</i>	
1. Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD)	C1, C2, oder C3
2. Posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD)	C1 oder C2
3. Congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED)	C1
4. X-linked endothelial corneal dystrophy (XECD)	C2
<i>Gelöste Dystrophien</i>	
Grayson-Wilbrandt corneal dystrophy (GWCD)	C4

Die Fuchs-Endotheldystrophie

Die Fuchs- Dystrophie, auch bekannt als Fuchs-Hornhaut-Endothel-Dystrophie oder FCED, ist eine langsam fortschreitende Hornhaut-Dystrophie, die in der Regel beide Augen betrifft und bei Frauen etwas häufiger auftritt als bei Männern³⁴. Obwohl oft frühe Anzeichen von Fuchs- Dystrophie bei Patienten zwischen 30 bis 40 Jahren gefunden werden können, wird die Erkrankung in der Regel erst mit 50 oder 60 Jahren symptomatisch.

Die Erkrankung wurde zuerst vom österreichischen Augenarzt Ernst Fuchs (1851-1930) beschrieben, nach dem sie benannt wurde. Im Jahr 1910 berichtete Fuchs erstmals von 13 Fällen von zentraler Hornhauttrübung, Verlust der Hornhautempfindlichkeit und der Bildung von Epithelveränderungen, die er als "Dystrophie epithelialis corneae" bezeichnet hatte²⁴. Sie war charakterisiert durch späten Beginn, langsame Progression, Minderung der Sehschärfe am Morgen, Mangel an Entzündungszeichen, diffuse vor allem zentral lokalisierte Hornhauttrübung und aufgerautes Epithel mit vesikelähnlichen Veränderungen. Das Verständnis von FCED als eine Erkrankung des Hornhautendothels ergab sich nach einer Reihe von Beobachtungen in den 1920er Jahren. Kristallähnliche Veränderungen des Endothels wurden von Kraupa im Jahre 1920 festgestellt, die darauf hindeuteten, dass die epithelialen Veränderungen vom Endothel abhängig waren. Mit einer Spaltlampe beschrieb Vogt im Jahre 1921 die mit FCED verbundenen Ablagerungen als tropfenartig. In 1924 lieferte Graves eine äußerst detaillierte Erklärung der endothelialen Erhebungen, die mit der Spaltlampen-Biomikroskopie sichtbar waren. Ein Fall mit einseitiger epithelialer Dystrophie und bilateralen endothelialen Veränderungen wurde von Friedenwalds im Jahre 1925 beschrieben. Die anschließende Beteiligung des zweiten Auges führte dazu, zu verstehen, dass endotheliale Veränderungen den epithelialen Veränderungen vorausgingen. Da nur eine Untergruppe von Patienten mit endothelialen Veränderungen eine epitheliale Beteiligung bekommt, erklärte Graves am 19. Oktober 1925 an der New Yorker Akademie der Medizin, dass die „Fuchs - Epitheldystrophie eine sehr späte Folge bei schwereren Fällen der tiefer liegenden Erkrankung sein kann“²¹.

FCED ist eine degenerative Erkrankung des Hornhautendothels mit Anhäufung von fokalen Auswüchsen, die Guttæ (Tropfen) genannt werden, und Verdickung der DM, die zu Hornhautödem und Verlust des Sehvermögens führt. Die Hornhaut-Endothelzellschicht und ihre Basalmembran (Descemet-Membran) wirken als Hindernis für die Quellung des Hornhautstromas durchs Eindringen von Kammerwasser und haben eine Pumpen-Funktion, die die Hydrierung der Hornhaut auf einem bestimmten Niveau hält. So behält die Hornhaut ihre stromale Klarheit durch die präzise räumliche Anordnung ihrer Kollagenfasern. In FCED ist die DM verdickt mit der Ablagerung von abnormen Kollagenfasern und zahlreichen Guttæ. Die Hornhautendothelzellen im Endstadium FCED sind in der Zahl reduziert. Der progressive Endothelzellverlust verursacht einen relativen Zustrom von Kammerwasser in die Hornhaut, was zu einem fortschreitenden Stromaödem (Schwellung) und dadurch zu einer Sehverschlechterung (Verschwommensehen) führt. Schließlich wird das Epithel auch ödematös, was zu einer stärkeren Sehbehinderung führt. Kleine Bläschen am Epithel ("Bullæ") können besonders schmerzhaft sein, wenn sie platzen.

Die Vererbung von FCED ist komplex und polymorph, so dass, obwohl sie als autosomal dominant gilt, es zahlreiche genetische und umweltbedingte modifizierende Faktoren gibt, die in welchem Maße welches Mitglied der gleichen Familie eine symptomatische Erkrankung entwickelt, bestimmen. Es gibt Hinweise auf Assoziationen zwischen genetische Polymorphismen des Transkriptionsfaktors 4 (TCF4) und des Risikos der FCED ⁴¹. Der Endothelzellverlust kann durch Traumata oder intraokulare Chirurgie verschlimmert oder beschleunigt werden. Daher haben Patienten mit einer bekannten Fuchs-Dystrophie ein größeres Risiko für Hornhautödem nach Augenchirurgie, da sie weniger funktionierende Endothelzellen haben.

FECD wird in 4 Stufen klassifiziert ^{3,22,74}, von frühen Anzeichen von Guttæ-Bildung bis zur Endstufe mit subepithelialer Narbenbildung:

Stadium 1

Das erste Stadium der FECD ist die Cornea guttata. Es kommt im vierten oder fünften Lebensjahrzehnt vor. Die Spaltlampenuntersuchung zeigt Guttatae im zentralen Teil des Hornhautendothels. Beispiele sind in den Abbildungen 4-8 dargestellt. Pigmentstaub kann am Endothel gesehen werden. Die Veränderungen breiten sich von der Mitte zur Peripherie aus. Der Patient hat in dieser Phase normalerweise keine Beschwerden. Einige sehr aufmerksame Patienten bemerken, dass die Qualität ihres Sehens, trotz voller Sehkraft nicht die gleiche wie zuvor ist. Eine Spaltlampenuntersuchung des Endothels führt zur Diagnose.

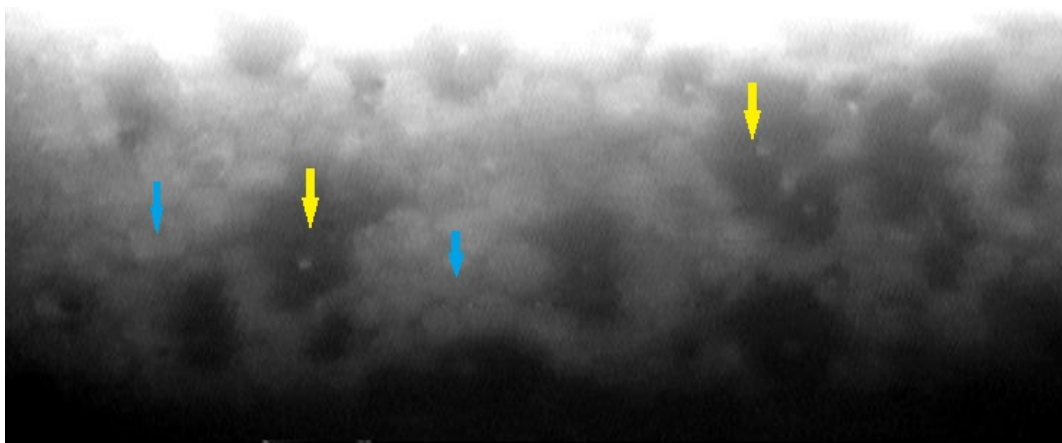


Abbildung 5: Endothelmikroskopisches Bild einer Cornea guttata: mit gelben Pfeilen werden die Guttatae gezeigt und mit blauen die normalen Endothelzellen. (Modifiziert nach Daljit Singh, MBBS, MS, DSc)

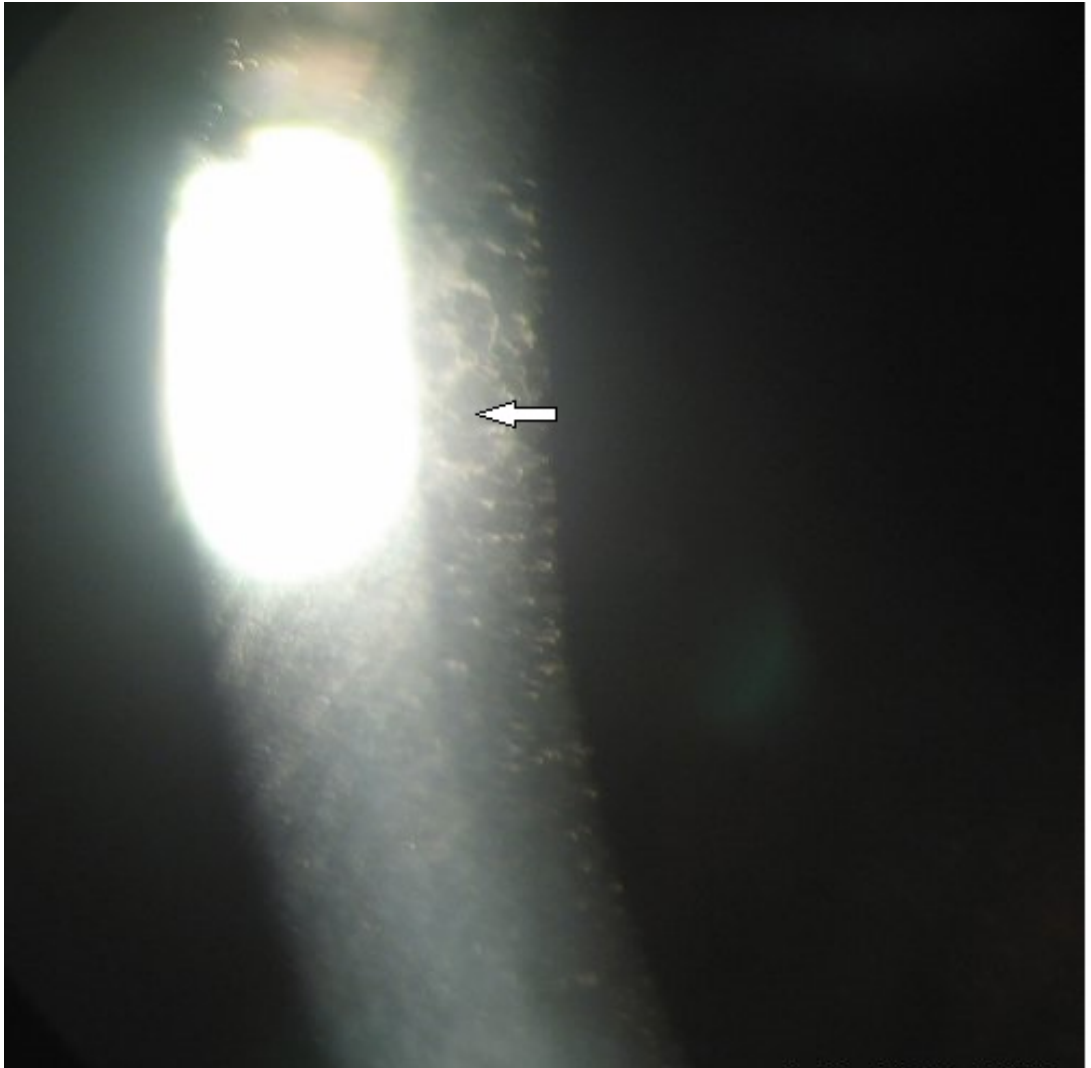


Abbildung 6: Cornea Guttata (Pfeil: Guttae) (Modifiziert nach Jordan M. Graff, MD)

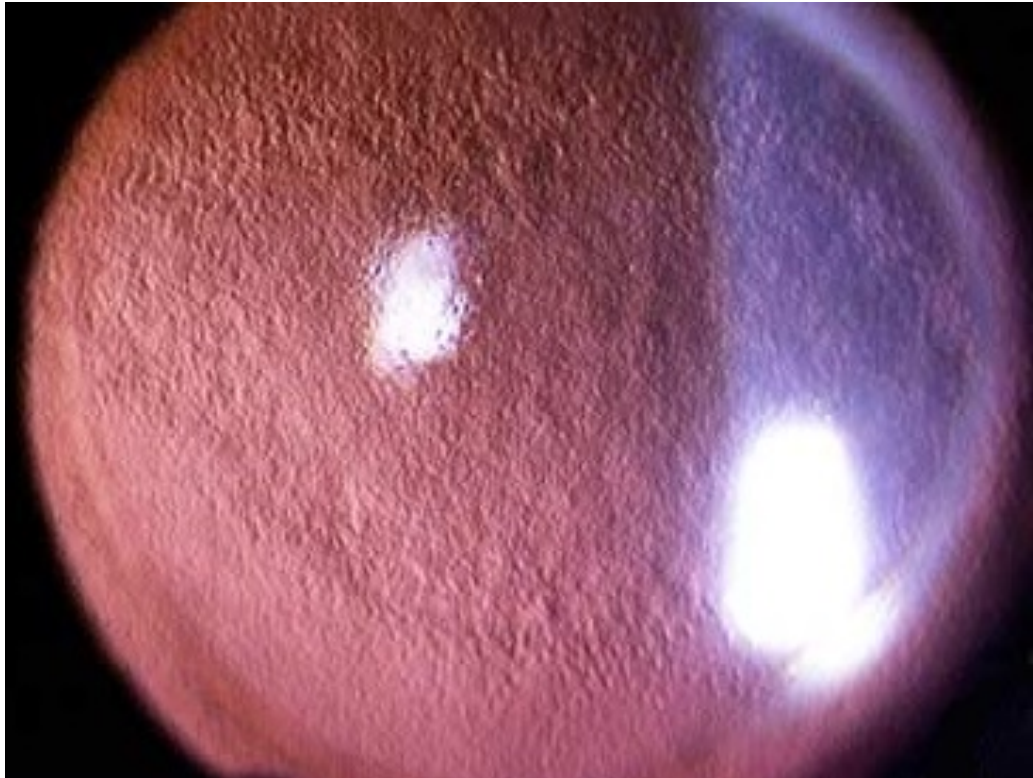


Abbildung 7: Cornea Guttata im regredierte Licht (Modifiziert nach „Edward S. Harkness Eye Institute“, Columbia University)

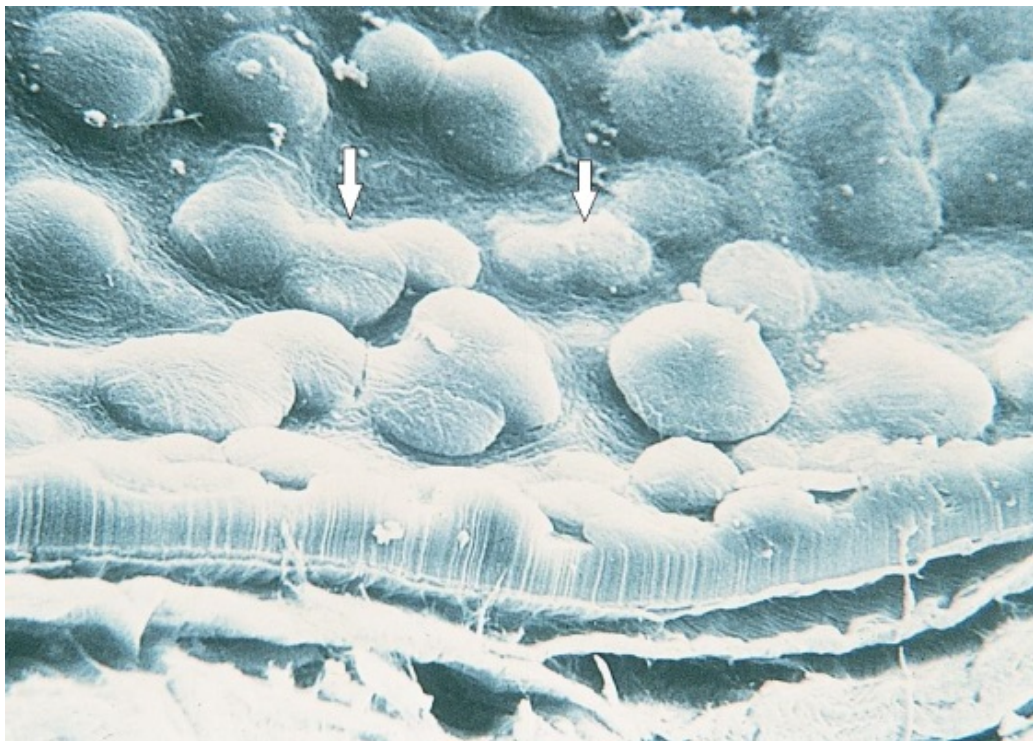


Abbildung 8: Elektronenmikroskopisches Bild von Guttae (Pfeile) (Modifiziert nach American Academy of Ophthalmology)

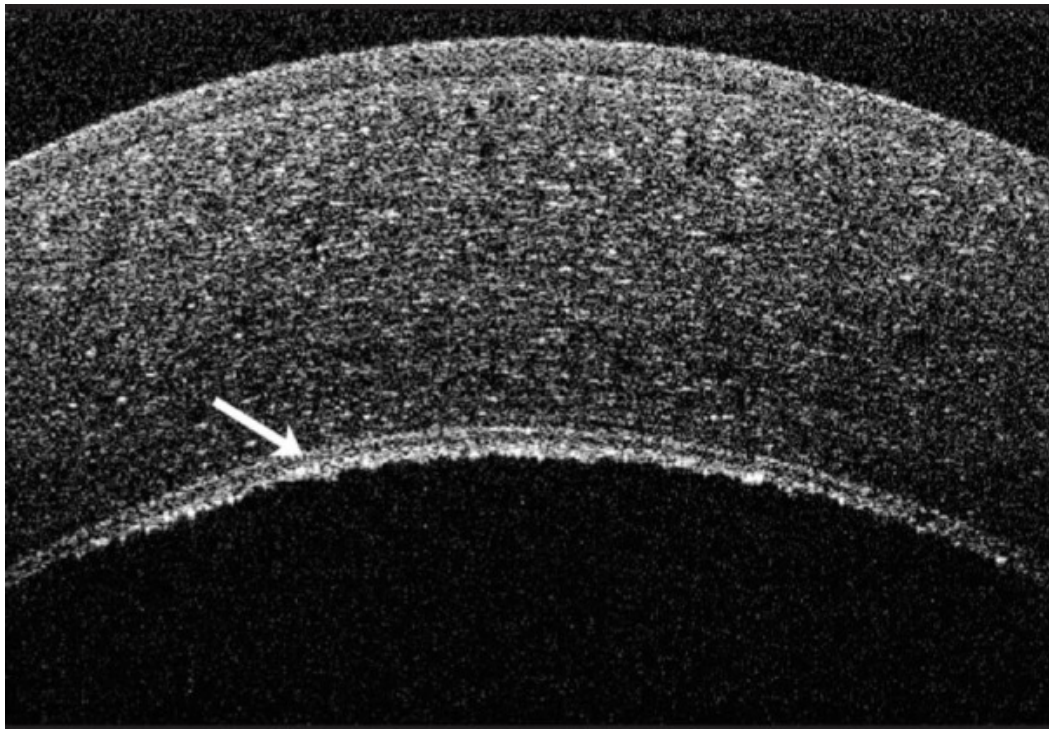


Abbildung 9: Optische Kohärenztomographie (OCT) einer Cornea guttata. Unregelmäßigkeit des Endothels mit Guttas (Pfeil) und Verdickung der Hornhaut (Modifiziert nach Bartłomiej J. Kaluzny, MD, PhD et. al.)

Stadium 2

Dieses Stadium zeichnet sich durch zunehmende visuelle und andere Probleme aus, die durch das beginnende Ödem des Hornhautstromas anfänglich und später auch des Epithels verursacht werden. Der Patient sieht Halos um Lichter und erlebt auch verschwommenes Sehen und Blendung. Die Guttas erhöhen sich an Zahl und können konfluieren, was zu dem typischen Erscheinungsbild des gehämmerten Metalls der Hornhautrückfläche führt. Winzige Tröpfchen von Hornhaut-Epithelödem sind am besten in Retroillumination zu sehen.

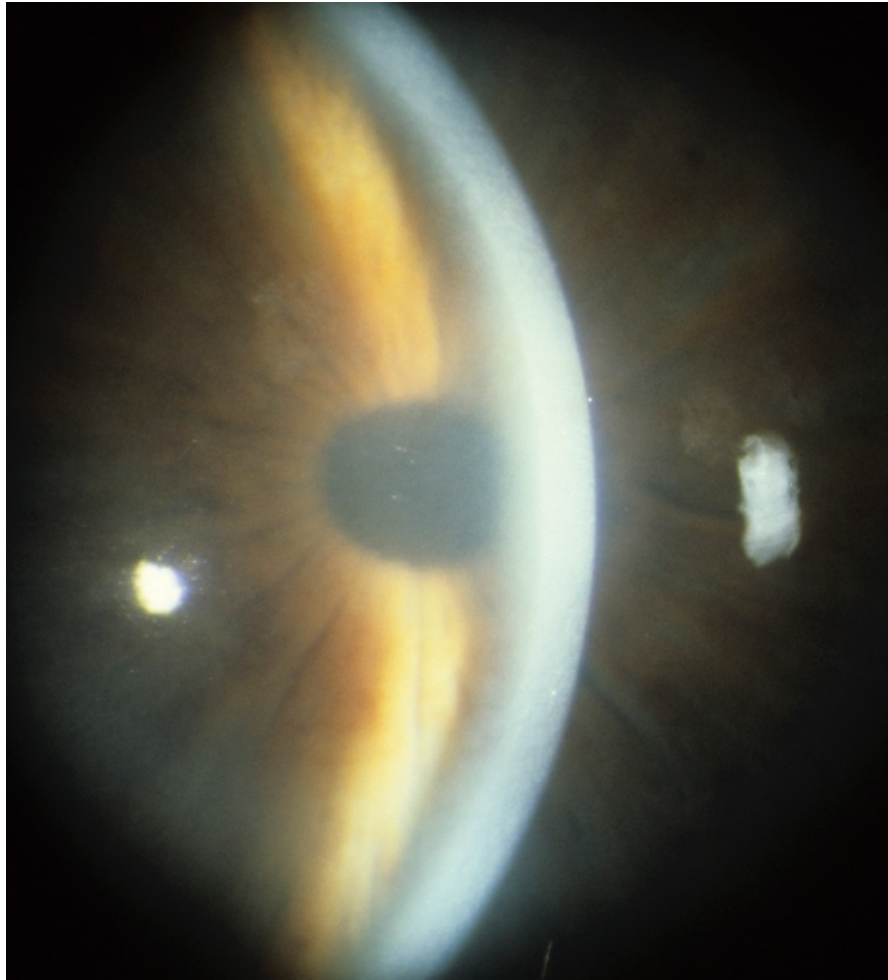
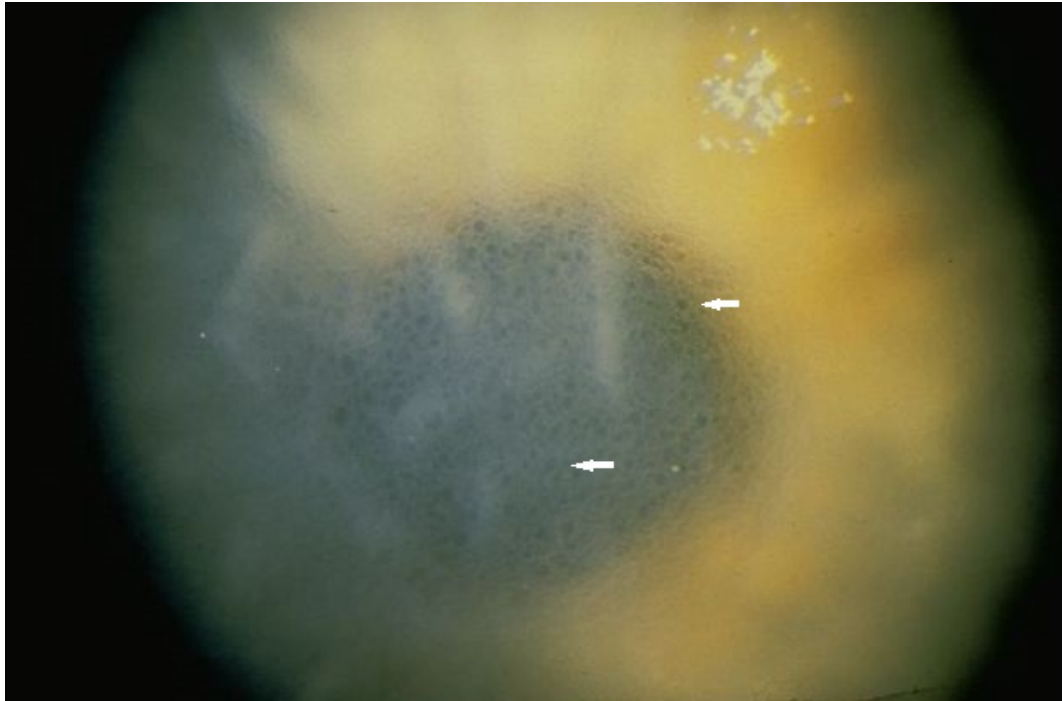


Abbildung 10: FECD Stadium 2 (Epithel- und Stromaödem) (Modifiziert nach www.willseye.org)

Stadium 3

Die hinteren Hornhautlamellen werden zunächst ödematös. Sie verursachen Falten in der Descemet-Membran, die als Striae bezeichnet werden. Ein Epithelödem wird später gesehen. Die epithelialen Mikrozysten verschmelzen später und bilden größeren Zysten (Bullae). Daher der Name bullöse Keratopathie. Die Bullae platzen und setzen die Hornhaut der Gefahr einer infektiösen Keratitis aus. Der Patient erlebt Fremdkörpergefühl und Schmerzen. Die Hornhautempfindlichkeit wird durch die Zerstörung der Epithelnervenendigungen reduziert. Die Spaltlampenuntersuchung zeigt typische Veränderungen.



*Abbildung 11: Kleine bullae (weiße Pfeile) bei FCED Stadium 3 (bullöse Keratopathie)
(Modifiziert nach American Academy of Ophthalmology)*

Stadium 4

In diesem Stadium bildet sich subepitheliales Bindegewebe entlang der Basalmembran des Epithels, das zur Pannusbildung führt. Die Peripherie der Hornhaut wird vaskularisiert. Eine Reduktion der Bullae-Bildung erfolgt. Das Epithelödem wird reduziert und das führt zur Linderung der Schmerzen. Allerdings verbleibt das Stromaödem, die Hornhaut wird trüber und die Sehkraft lässt nach.

Interessanterweise ist auch eine Form von FECD ohne Guttæ beschrieben worden^{1,45,77}. Allerdings können zentrale Guttæ bei älteren Patienten ohne Entwicklung von Hornhautödem oder Abnahme der Sehschärfe gefunden werden. Dieser Befund wird daher nicht als FECD eingestuft. Guttæ können ein Normalbefund sein, wenn sie nur in der Peripherie der Hornhaut von älteren Patienten gefunden

werden. Sie werden Hassall-Henle Körper genannt und führen nie zu einem Hornhautödem^{3,27,46}. Guttæ können sich sekundär nach Trauma⁷⁴, Toxinen³⁷ oder Infektionen bilden^{20,33,60,75}. Somit kann die Diagnose von FECD nicht ausschließlich durch die Anwesenheit von Guttæ gestellt werden; ein Hornhautödem muss ebenso vorhanden sein.

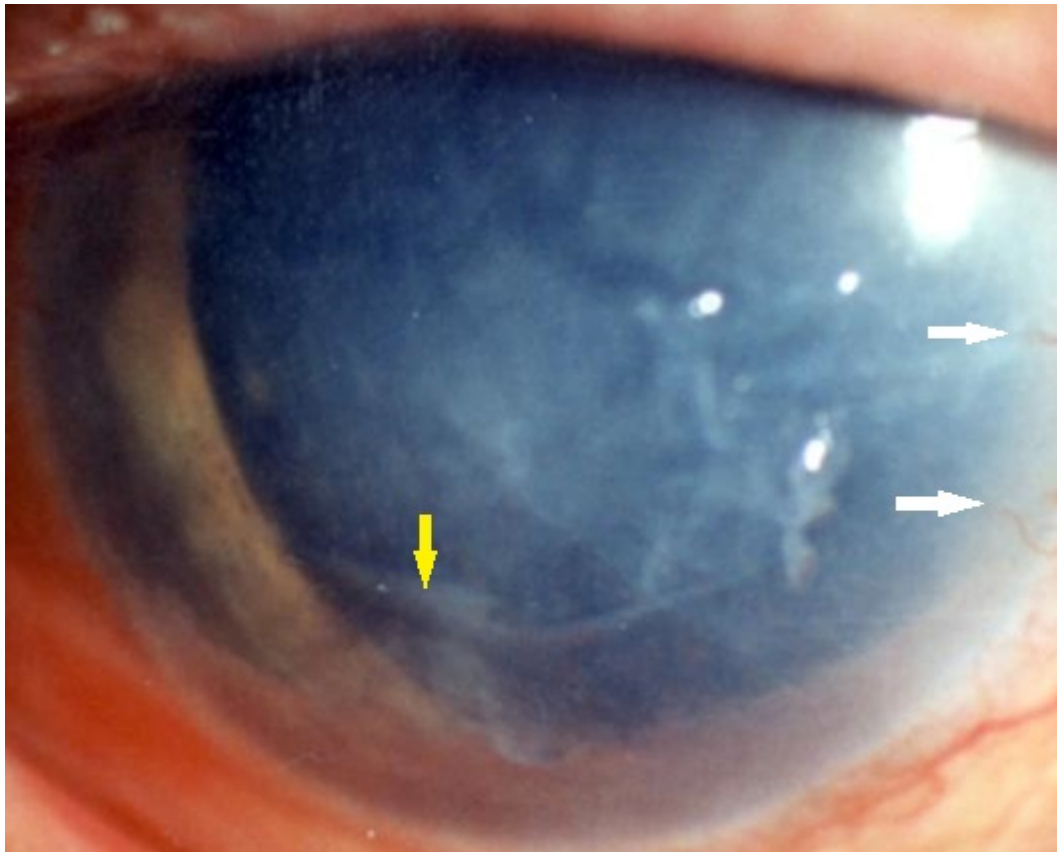


Abbildung 12: Vaskularisation der Hornhaut (weiße Pfeile) und Subepitheliale Vernarbung (gelbes Pfeil) bei FECD Stadium 4 (Modifiziert nach emedicine.medscape.com)

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt klinisch durch biomikroskopische Untersuchung. Andere Modalitäten, wie Hornhautdickenmessung (Pachymetrie), Endothelzelldichtemessung und in-vivo konfokale Biomikroskopie können in Verbindung verwendet werden.

Symptomatologie

FECD kann als Zufallsbefund bei einer Routine-Augenuntersuchung oder von einem Augenchirurgen während der Vorbereitung zur Katarakt-Operation entdeckt werden. Aufgrund der Unregelmäßigkeiten auf der inneren Oberfläche der Hornhaut, klagen die betroffenen Personen öfter über die Verringerung der Qualität der Sehkraft, Blendung oder Halos vor allem beim Autofahren in der Nacht. Personen mit symptomatischer Fuchs-Dystrophie erwachen typischerweise mit verschwommenem Sehen, das sich tagsüber verbessert. Dies geschieht, weil die Hornhaut in der Regel am Morgen mehr geschwollen ist, aufgrund der nächtlichen Flüssigkeitsretention in der Abwesenheit von normaler Verdunstung bei geschlossenen Lidern. Während der Wachzeit verdunstet diese Flüssigkeit, sobald die Augen offen sind. Da die FECD sich langsam verschlechtert, wird das Verschwommensehen im Verlauf aufgrund des Versagens der Pumpfunktion des Endothels permanent. Da FECD typischerweise (aber nicht nur) bei älteren Patienten vorkommt, kann sie mit einer Katarakt (Grauer Star) koexistieren und die Sehkraft zusätzlich reduzieren.

Therapie

Patienten, die eine Fuchs-Dystrophie und klare Hornhaut haben, brauchen keine Behandlung. Erst, wenn die Hornhautdekomensation beginnt, wird die medizinische Behandlung notwendig. Konservative Maßnahmen sind indiziert solange sich die Visusbeeinträchtigung und die subjektiven Beschwerden verbessern lassen. Bei fehlendem Ansprechen auf konservative Maßnahmen ist eine operative Behandlung zu erwägen.

Konservative Behandlung

Hyperosmotische Augentropfen

Natriumchlorid 5% Augentropfen werden 4-6-mal pro Tag instilliert, vor allem morgens, zur Entwässerung der Hornhaut. Natriumchlorid Salbe kann vor dem Schlafengehen verwendet werden.

Glycerin Augentropfen können für diagnostische Zwecke verwendet werden. Sie verursachen eine schnelle Entwässerung der Hornhaut und Verbesserung der Sehkraft. Bestimmte Patienten können sie für therapeutische Zwecke nutzen, aber sie sind eher unangenehm und müssen sehr häufig angewendet werden.

Verwendung von warmer trockener Luft

Ein Föhn, der im Armabstand gehalten wird, kann verwendet werden, um warme Luft über die Hornhaut für 5-10 Minuten nach dem Erwachen zu blasen. Das Trocknen der Hornhaut kann das Sehen des Patienten für einige Zeit verbessern.

Senkung des Augeninnendrucks

Die Senkung des Augeninnendrucks ist sinnvoll, wenn er leicht erhöht ist. Gelegentlich hilft es auch dann, wenn der Druck normal ist, vor allem bei Patienten mit beginnender Hornhautdekomensation. Topische Carboanhydrase-Inhibitoren sollten vermieden werden, da sie die Pumpenfunktion des Endothels beeinträchtigen.

Topische nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAID)

Diclofenac 0,1% und Ketorolac 0,5% Augentropfen können helfen, Symptome wie Juckreiz, Brennen und Fremdkörpergefühl zu lindern, aber die Heilung des Epithels verhindern und so das Risiko einer Infektion oder einer Hornhauteinschmelzung erhöhen.

Weitere Maßnahmen bei bullöser Keratopathie

Weiche Kontaktlinsen können bei der Bildung von Bullae zum Schutz des Epithels von schmerzhaften Erosionen nützlich sein. Zykloplegika (z.B. Zyklopentolat Augentropfen), lokale Antibiotika und Deckung mit Verband können zusätzlich eine vorübergehende Lösung sein. Minimal invasive

Maßnahmen wie z.B. anteriore stromale Einstiche, Excimer-Laser-phototherapeutische Keratektomie, Kollagen-Quervernetzung (CXL) Amnionmembran-Transplantation oder eine Bindehautdeckung können ebenfalls in Betracht gezogen werden, sind aber in der Regel wenig wirksam oder führen zu einer weiteren Visusbeeinträchtigung.

Chirurgische Therapie

Eine Sehverschlechterung durch Epithel- und Stromaödem, die nicht durch die Instillation von 5% Natriumchlorid Tropfen und Salbe behandelt werden kann, erfordert eine chirurgische Intervention.

Perforierende Keratoplastik (PK)

Die Perforierende Keratoplastik mit oder ohne Kataraktchirurgie war für Jahrzehnte und bis zum Anfang dieses Jahrhunderts die Behandlung der Wahl der FECD. Dabei wird in einem Durchmesser von 7 bis 8 mm die ganze Hornhaut in ihrer vollen Dicke durch eine Spenderhornhaut ersetzt, obwohl bei FECD nur das Endothel defekt ist ^{5,12}.

Lamellare Keratoplastik (LK)

Dank Gerrit Melles brachten die letzten Jahren große Fortschritte im Bereich der Hornhaut-Chirurgie. Gerrit Melles aus den Niederlanden revolutionierte die hintere lamelläre Hornhautchirurgie, indem er konsekutiv nachtlose Verfahren entwickelte, die eine selektive Transplantation der befallenen Schichten ermöglichen ^{12,67}. Die zwei LK-Methoden, die sich etabliert haben, sind die „Descemet membrane stripping automated endothelial keratoplasty“ (DSAEK), wobei ein Teil des posterioren Stromas zusammen mit der Descemet Membran und das Endothel transplantiert wird, und die „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK), die zunächst ausführlich diskutiert wird.

Definition der DMEK

Die „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ (DMEK) ist eine neu entwickelte, schonende Operationsmethode im Bereich der Hornhauttransplantation. Bei diesem neuartigen Verfahren muss nicht mehr die gesamte Hornhaut des Auges, sondern lediglich das erkrankte Endothel mit darunterliegender Descemet-Membran (DM) transplantiert werden. Die restlichen Strukturen der Hornhaut bleiben somit unangetastet, was Vorteile für die Sehschärfe, die Erholungszeit und das Langzeitüberleben der Transplantate mit sich bringt^{4,5,12,17,31}.

Geschichte der Lamellaren Hornhauttransplantationen

Obwohl die Idee der lamellaren Hornhauttransplantationen (Eng.: Lamellar Keratoplasty, Abk.: LKP) am Anfang des neunzehnten Jahrhunderts konzipiert wurde, war Barraquer der erste, der 1950 eine posteriore LKP (Abk.: PLKP) durchführte²⁹. Er präparierte einen quadratischen anterioren Lappen, entfernte dadurch die Descemet Membran und das Hornhautendothel und ersetzte dieses mittels Spendergewebe. Der Lappen wurde im Anschluss repositioniert und festgenäht. Diese Methode wurde „Flap- Posterior Lamellar Keratoplasty“ (abk.: Flap- PLK) genannt. Charles Tillett war derjenige der 1956 erstmals eine PLKP ohne anterioren Lappen durchführte. Er verwendete einen korneoskleralen Zugang und ein 300 Mikrometer dickes Transplantat. Die Ergebnisse überzeugten die damaligen Hornhautchirurgen aber nicht, weshalb sich diese Methode nicht durchgesetzte⁶⁶.

Viele Jahre später, im Jahr 1998, beschrieb Dr. Gerrit Melles eine hintere lamellare Keratoplastik (PLK), wobei nur ein ausgewählter Teil der Hornhaut transplantiert wurde⁴⁸. Die PLK wurde ursprünglich durch die Präparation einer tiefen stromalen Tasche von einem 9 Millimeter (mm) Einschnitt am Limbus beginnend durchgeführt. Dadurch wurde manuell hinteres Stroma, DM und Endothel mit einem speziellen Trepan oder Schere entfernt. Eine Spenderscheibe, der aus den gleichen Hornhautschichten bestand, wurde dann durch die Tasche eingeführt und an Ort und Stelle durch eine Luftblase anstatt von Nähten gehalten. Dr. Melles überarbeitete später die Technik, in dem er das Transplantat faltete und somit die Inzisionsgröße auf 5 mm verringerte. Allerdings wurde die PLK von den meisten Hornhaut Chirurgen wegen der extremen Komplexität der Technik nicht adoptiert. 2001 griff Dr. Mark Terry diese Technik wieder auf und führte Modifikationen durch, wie beispielsweise die Verwendung von Viskoelastika, um die Vorderkammer zu stabilisieren. Er benannte das Verfahren „*deep lamellar endothelial Keratoplasty*“ (DLEK) um⁶⁸⁻⁷⁰. Allerdings war DLEK technisch anspruchsvoll und schuf eine Visus-begrenzende lamellare Grenzfläche zwischen Wirtshornhaut und Transplantat.

Dr. Melles beschrieb 2004 dann ein Verfahren, bei dem DM und Endothel aus der Wirtshornhaut entfernt (Descemetorhexis) ⁵⁰ und durch eine Spenderscheibe aus hinterem Stroma, DM und Endothel ersetzt wurde. Diese Operation war technisch viel einfacher, eliminierte die Notwendigkeit für Stroma-Dissektion und schuf deshalb eine glattere lamelläre Grenzfläche zwischen Wirtshornhaut und Transplantat ⁵². Dr. Francis Price war der erste 2005, der klinische Ergebnisse der Technik, die er „*Descemet stripping endothelial Keratoplasty*“ (DSEK) nannte, publizierte ⁵⁷. Dr. Mark Gorovoy berichtete 2006 über die Verwendung eines Mikrokeratoms für die Dissektion der Spenderhornhaut und führte den Begriff Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) ein ²⁸. DSAEK führte zu einer schnellen Wiederherstellung des Sehvermögens, minimalen Komplikationen und stabilen visuellen Ergebnissen. Allerdings weist DSAEK Limitationen in Bezug auf die bestkorrigierte Sehkraft aufgrund des stromalen Anteils des Transplantats auf.

Um diese Limitationen zu überspringen entwickelte M. Busin im Jahr 2012 eine neue Methode für die Präparation der Spenderhornhaut für die DSAEK-Prozedur ⁹. Mit der Hilfe eines zweiten Mikrokeratomschnittes konnte er besonders dünne Transplantate präparieren. Er nannte diese Methode „*Ultrathin DSAEK (UT-DSAEK)*“ und konnte bessere visuelle Ergebnisse im Vergleich zu DSAEK zeigen ^{7,8}.

Im Jahr 2006 entwickelte Dr. Melles eine weitere Technik, die er „*Descemet Membran Endothelial Keratoplasty*“ (DMEK) nannte ⁴⁹. Bei einer DMEK wird nur die DM und das Endothel des Spenders ohne posteriores Stroma, wie es bei der DSAEK vorkommt, transplantiert. Weitere Modifikationen der DMEK Technik wurden später beschrieben, haben sich aber bis zum heutigen Tag nicht durchgesetzt ²⁵.

Indikationen zur Anwendung der DMEK

Die Behandlung der symptomatischen endothelialen Hornhauterkrankungen hat einen deutlichen Fortschritt über die letzten Jahre gezeigt. Heutzutage wird die DMEK als die Therapie der Wahl in solchen Fällen gesehen, da diese Methode eine schnellere Erholung der Sehkraft, bessere Visus-Ergebnisse sowie ein geringeres Abstoßungsreaktionsrisiko im Vergleich zu DSEAK oder PK gezeigt hat^{4,5,12,17,31}.

Pathologien der Endothelzellen blieben mit circa 40% der Fälle 2015 die häufigste Indikation für eine Keratoplastik in den USA. Fuchs-Dystrophie war die häufigste Indikation für die Keratoplastik in den Vereinigten Staaten im Jahr 2015 (15.013, 21,5%) gefolgt von bullöser Keratopathie (Hornhautödem nach Katarakt-Chirurgie) mit 12,2% der Fälle (8.529 Patienten). Keratokonus (6.981, 10.1%) und Wiederholungstransplantationen (6.811, 9.8%) folgten²³.

Der Begriff „*endothelial Keratoplasty*“ (EK) umfasst PLK, DLEK, DSEK, DSAEK, DMEK und DMAEK. EK ersetzte die perforierende Keratoplastik (PK) im Jahr 2012 als die am häufigsten durchgeführte Keratoplastik in den Vereinigten Staaten. 30.710 EK-Verfahren wurden im Jahr 2015 in den USA gemeldet, ein deutlicher Anstieg im Vergleich zu 2005, als nur 1.398 EK-Verfahren durchgeführt wurden²³.

Die überwiegende Mehrheit der EK-Verfahren im Jahr 2014 in den USA waren DSEK-Verfahren mit 23.100 Fällen. Dies war ein Rückgang um 1,6% gegenüber 2013. Im Gegensatz dazu waren die DMEK-Fälle geringer im Jahr 2013 (1522), stiegen aber rasch auf 2.865 DMEK-Fällen im Jahr, was einer Steigerung von 88,2% entspricht. Es gab eine Erhöhung von 283% der DMEK-Fälle in den Vereinigten Staaten von 2012-2014²³.

EK Verfahren sind nicht geeignet für Patienten mit gesundem Hornhautendothel, aber mit stromalen Narben oder Keratokonus. Diese Patienten benötigen entweder eine PK oder eine DALK. Geeignete sowie ungeeignete Kandidaten für DMEK

sind Patienten, die unter den Erkrankungen die in der Tabelle 2 aufgelistet sind, leiden.

Tabelle 2: Geeignete und ungeeignete Kandidaten für DMEK

Geeignete Kandidaten für DMEK
Fuchs'sche Endotheldystrophie
Hintere polymorphe Membran-Dystrophie
Angeborene erbliche Endotheldystrophien
Bullöse Keratopathie
Iridocorneales endotheliales (ICE) Syndrom
Zustand nach nicht erfolgreicher endothelialer Keratoplastik
Transplantatversagen nach EK
Endothelversagen eines Transplantats nach PK
Nicht geeignete oder hochkomplexe Szenarien für DMEK
Stromale Narbenbildung
Keratokonius
Unfähigkeit des Patienten flach zu liegen
Hypotonia bulbi
Aphakie
Aniridie oder große Irisdefekte
Vorderkammer-Intraokularlinse
Zustand nach Glaukom-Chirurgie

Chirurgische Technik

Obwohl die DMEK durch die isolierte Transplantation von DM und Endothelzellen Vorteile für die Patienten bedeutete, schuf es neue Herausforderungen für die Ophthalmochirurgen. Die vier wichtigsten Herausforderungen bestanden darin, eine gute Descemetorhexis zu erzeugen, die dünne Endothelzellschicht und die Basalmembran von der Spenderhornhaut zu isolieren, sie unbeschädigt in das Wirtsauge zu liefern, sie korrekt zu positionieren und die Adhärenz auf der Wirtshornhaut zu gewährleisten^{13,32}.

Transplantatpräparation und Vorbereitung

Das Spender-Endothel mit der DM kann durch Abziehen („*Peeling*“) aus dem angrenzenden Stroma oder durch Einspritzen von Luft bzw. Flüssigkeit intrastromal isoliert werden. Das Einspritzen von Luft intrastromal erfolgt um eine "große Blase" (auf Englisch „*big bubble*“) zu schaffen, ähnlich der Art und Weise, wie die Wirts-Descemet-Membran in der vorderen lamellaren Keratoplastik (DALK) vom Stroma getrennt wird. Die Peeling-Methode ist beliebter und hat bisher eine hohe Erfolgsquote (>99%). Eine zunehmende Anzahl von Hornhautbanken bereitet DMEK-Spendergewebe für Chirurgen vor^{14,43,49,63}. Eine einzelne nicht vorpräparierte Spenderhornhaut kann sowohl für eine DMEK als auch für eine DALK verwendet werden und bietet eine einmalige Gelegenheit, die begrenzte Spendergewebeversorgung auszuweiten^{44,71}.

Bei dem Peeling-Verfahren ist es entscheidend, Kantenbelastungen zu minimieren, die jegliche Descemet-Membran-Risse in dem Bereich, der transplantiert werden soll, verursachen könnten. Typischerweise wird die DM zuerst in der weiten Peripherie entfernt. Ein Y-Haken-Instrument mit abgerundeter Spitze kann eine relativ glatte Descemetorhexis erzeugen. Randunregelmäßigkeiten oder kleine Risse sollten sorgfältig abgezogen werden, um Bereiche der potenziellen Stresskonzentration zu eliminieren^{14,63}.

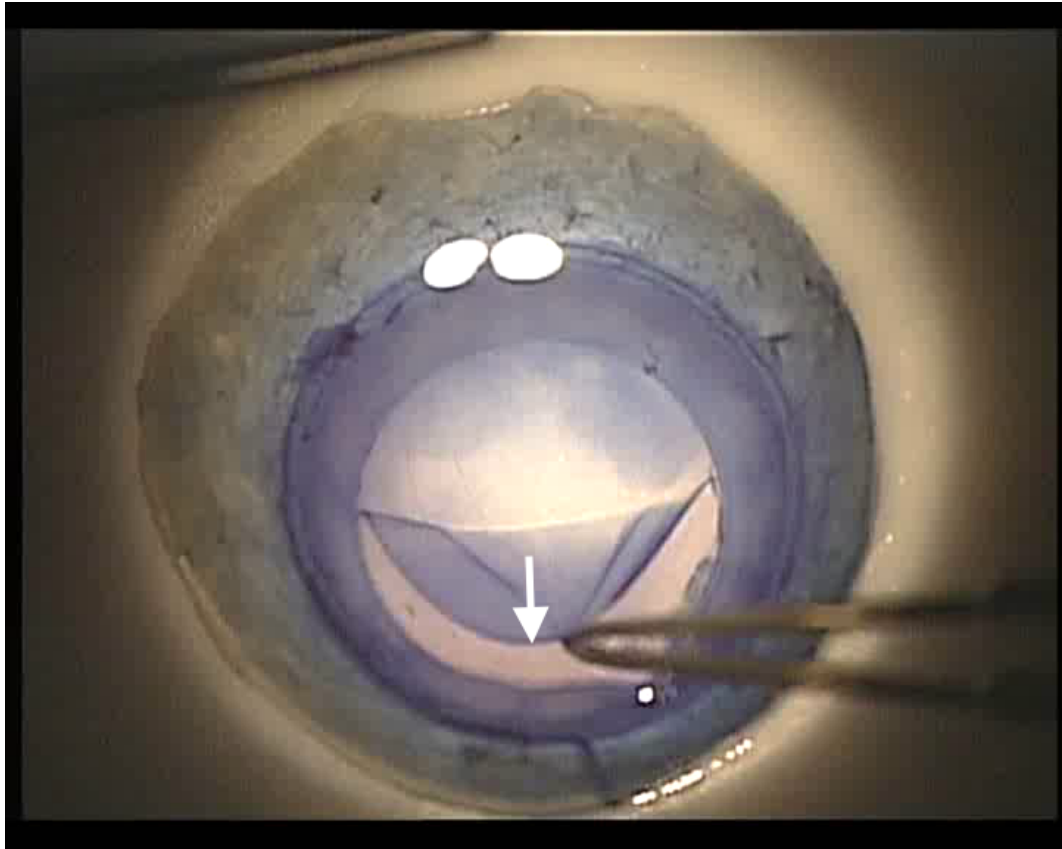


Abbildung 13: Transplantatpräparation mit der Peeling-Methode. Die Descemet-Membran mit dem Endothel wird am Rand (weißer Pfeil) mittels Pinzette angefasst und durchs Ziehen vom Stroma getrennt. (Quelle: Eigene Darstellung)

Ein Mikrospatel oder ein ähnliches Gerät sollte verwendet werden, um die Descemet-Membran von dem darunterliegenden Stroma vollständig freizupräparieren und zu lösen. Die DM wird dann an einer Kante mit einer Pinzette gepackt und sanft Richtung Mitte der Hornhaut gepeelt. Dies kann in Quadranten geschehen, so dass ein kleiner Bereich zentral vom Stroma ungetrennt bleibt. Das Peeling mit zwei Pinzetten statt nur mit einer kann den Stress auf die DM besser verteilen, erfordert aber größeres chirurgisches Geschick. Der Hornhautrand sollte unter Flüssigkeit getaucht bleiben, während die DM abgezogen wird um die Spannung zu reduzieren und es der Descemet-Membran zu ermöglichen, sich wieder auf dem Stroma zu entfalten. Nachdem die Kanten abgelöst worden sind, wird die DM mit einem Trepan auf den gewünschten Transplantatdurchmesser eingeschnitten. Dann wird eine Kante mit einer Pinzette ergriffen, um die Trennung zu vervollständigen. Einmal befreit, rollt sich die DM

mit dem Endothel nach außen.

Die DM des Spenders muss bei der Präparation und Insertion mit Trypanblau gefärbt werden, um die Visualisierung zu verbessern. Die Trypan-Blau Lösung, die auch für die Anwendung bei der Katarakt-Chirurgie zugelassen ist, bietet eine optimale Färbung. Die Anfärbungszeit sollte begrenzt sein, um die Endothelzellschädigung zu minimieren ^{14,63}.

Descemetorhexis

Wie bereits diskutiert, ist bei der FCED das Hornhaut-Endothel erkrankt. Deshalb muss das Endothel des Empfängers zusammen mit seiner Basalmembran entfernt und durch einen Spender Endothel-DM-Komplex ersetzt werden. Diese Prozedur, bei der die Wirts-DM und das darauf liegende Endothel entfernt werden, heißt Descemetorhexis. Nach Eröffnung von zwei seitlichen 25-Gauge-Hornhauparazentesen wird eine zentrale 9- bis 10-mm Descemetorhexis unter Luft zur besseren Visualisierung der DM (Infusionsdruck von 15 mmHg) mit einem inversen Sinsky Haken durchgeführt. Die Descemetorhexis des Empfängers sollte im Durchmesser nicht kleiner als der Durchmesser des Transplantats sein um das Überlappen der zwei Strukturen so weit wie möglich zu vermeiden. Die DM und das Endothel des Empfängers wird durch einen 2,5-mm-„Clear-Cornea“ Hornhautschnitt im Anschluss entfernt ^{14,63}.

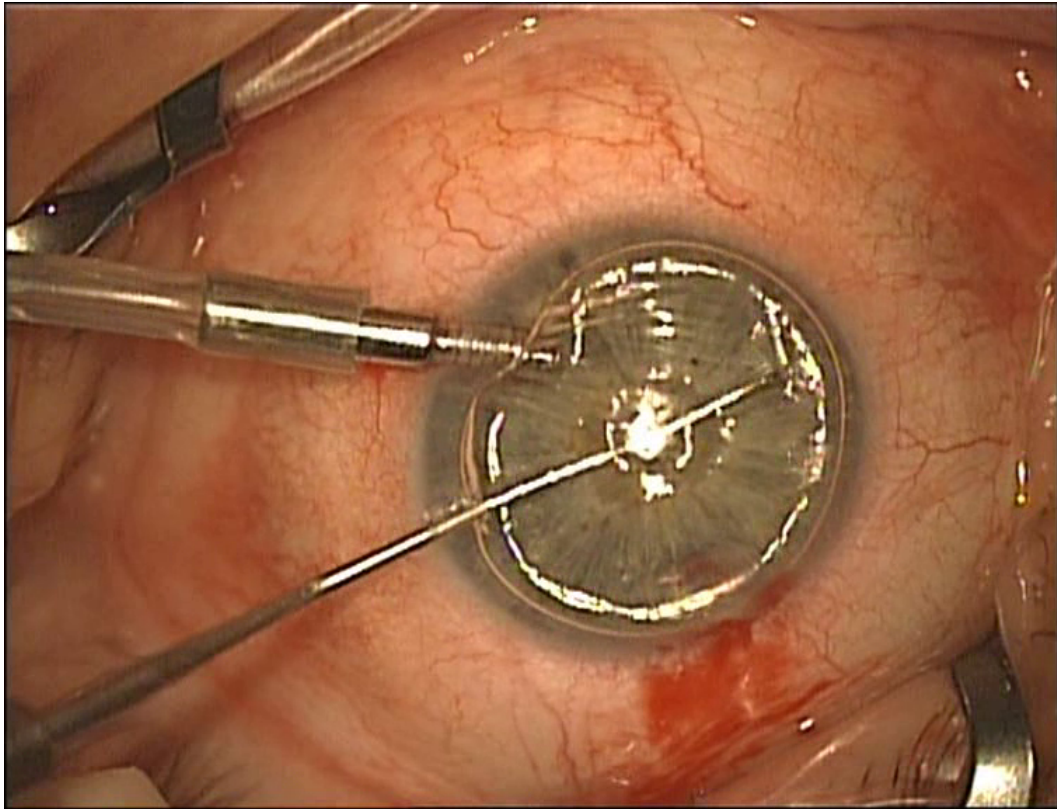


Abbildung 14: Descemetorhexis mit einem inversen Sinskey Haken nach Price (Quelle: Eigene Darstellung).

Implantation des Transplantats in die Vorderkammer

Das DMEK-Transplantat kann mit einer Glaspipette, einer IOL -Kartusche oder einem speziellen Injektor in das Auge eingeführt werden. Heutzutage werden vor allem spezielle Injektoren für DMEK verwendet, die von diversen Herstellern lieferbar sind ^{14,63}.

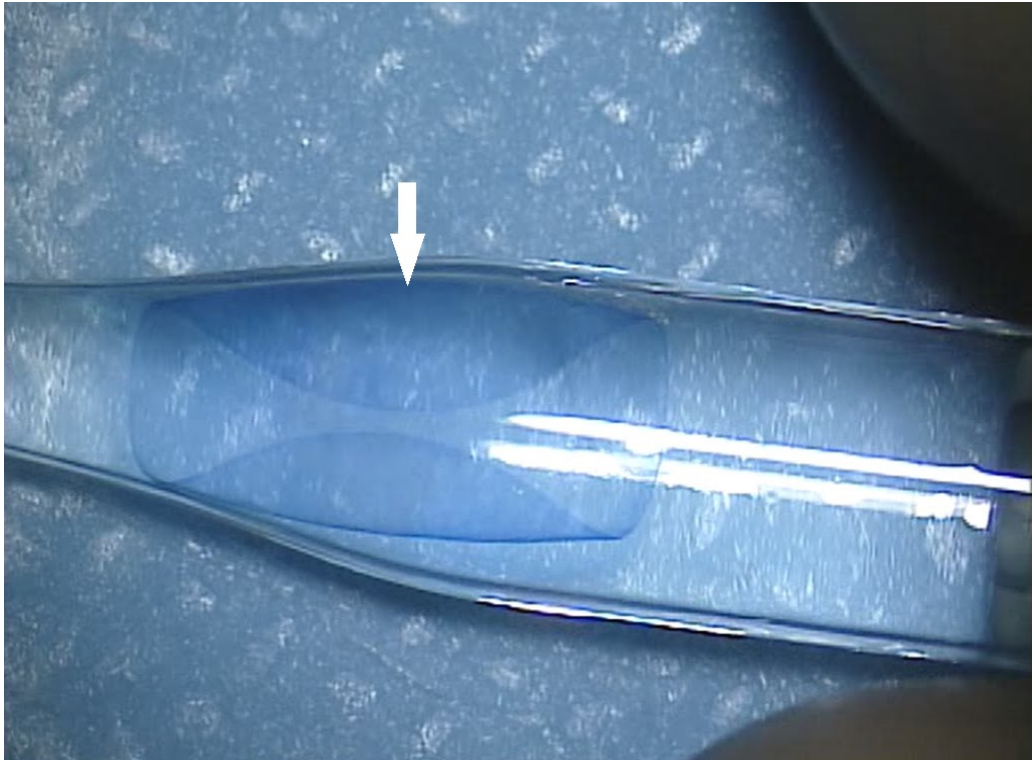


Abbildung 15: DMEK- Transplantat (weißer Pfeil) in Geuder®-Injektor (Modifiziert nach Prof. Dr. med. Peter Szurman)

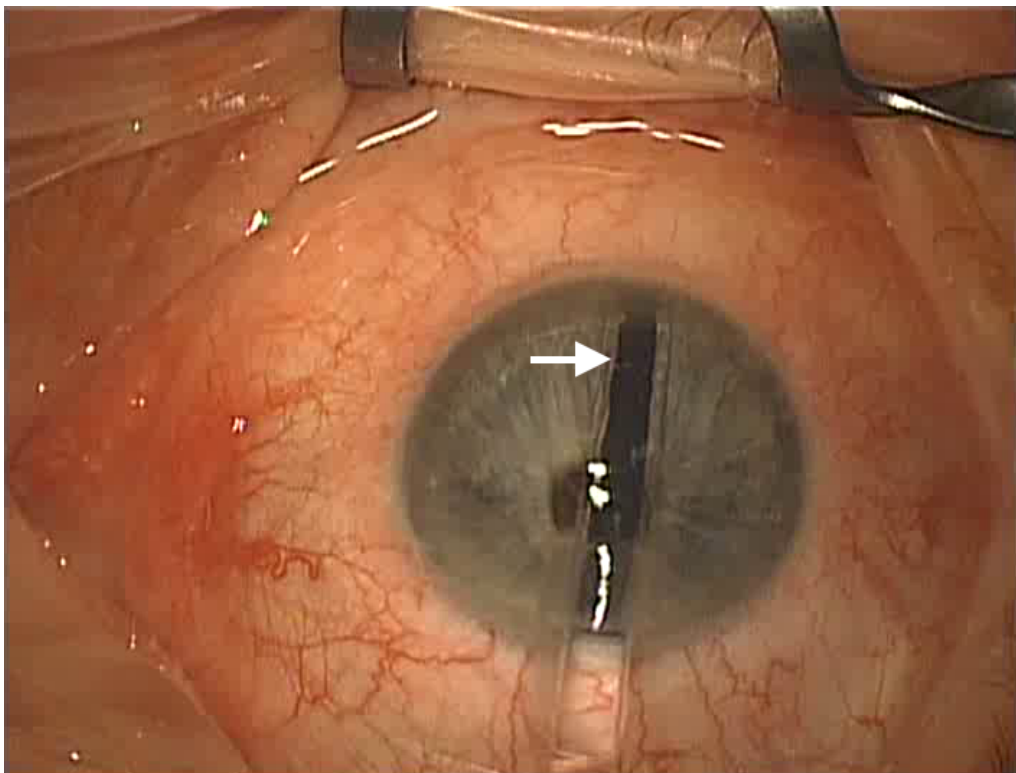


Abbildung 16: Injektion eines DMEK- Transplantats (weißer Pfeil) in die Vorderkammer (Quelle: Eigene Darstellung).

Positionierung des Transplantats

Es wurde eine Vielzahl von Manövern entwickelt, um das Spendergewebe im Wirtsauge zu entfalten. Liarakos et al. beschrieb vier grundlegende Entfaltungstechniken sowie Methoden, um das Transplantat zu zentrieren und jegliche periphere nach innen gerichtete Falten zu entfalten ⁴².

Es ist wichtig, dass das Endothel der Iris zugewandt ist. Die Orientierung kann leicht beurteilt werden, weil der Rand der Descemet-Rolle bei richtiger Transplantat-Position nach oben gerollt ist. Durch eine kleine Luftblase zwischen Transplantat und Wirts-Hornhaut kann das Transplantat indirekt und atraumatisch mittels Schläge auf die Wirts-Hornhaut in der Augen-Vorderkammer bewegt und zentriert werden.

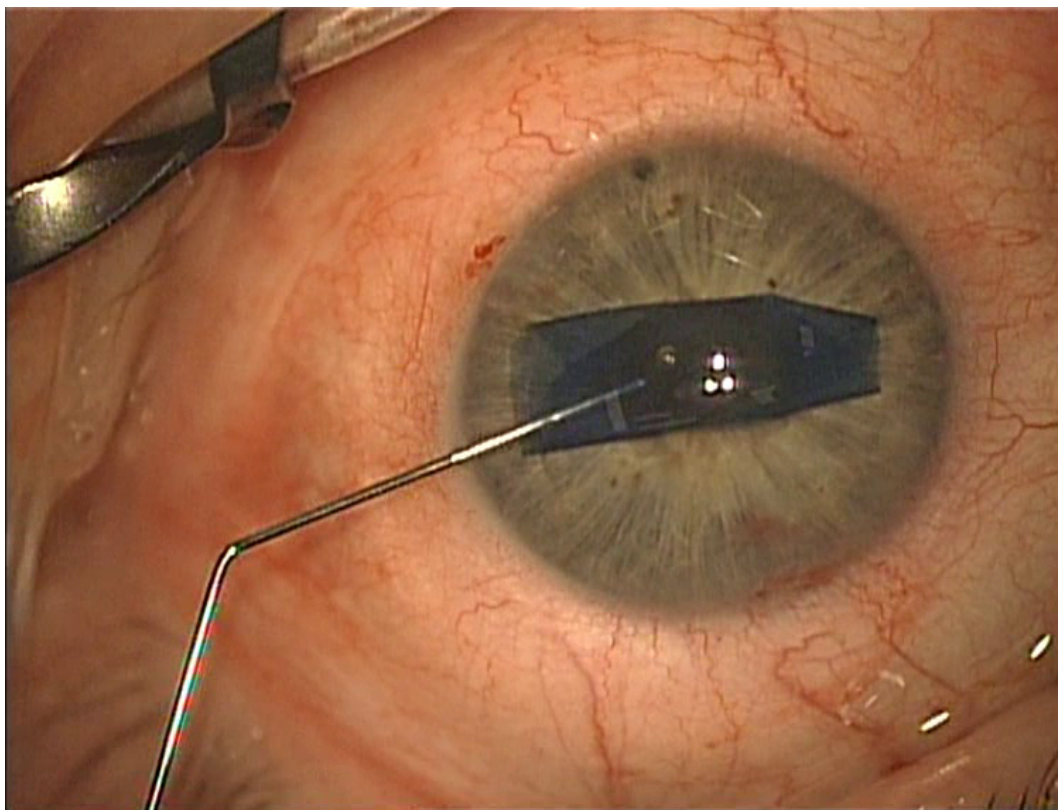


Abbildung 17: Positionierung des DMEK- Transplantats nach Liarakos et al. (Quelle: Eigene Darstellung).

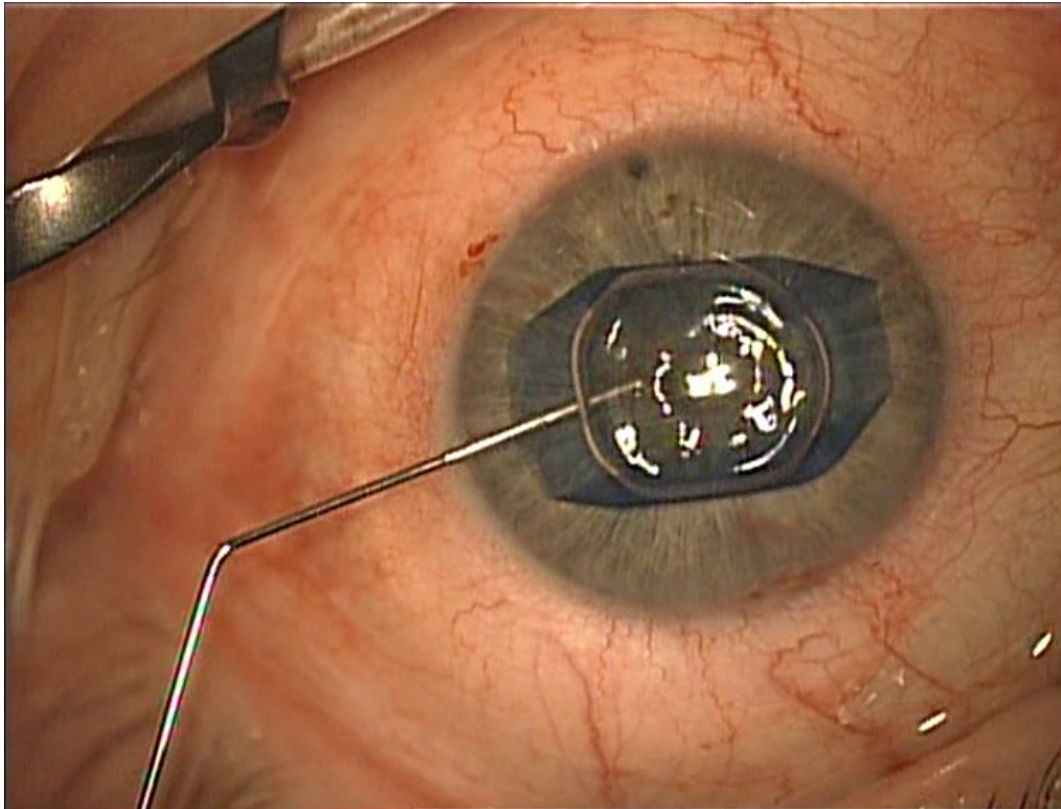


Abbildung 18: Entfalten des DMEK- Transplantats mit der Hilfe einer Luftblase; die Luftblase befindet sich zwischen Transplantat und Wirtshornhaut (Quelle: Eigene Darstellung).

Die DM nimmt im Alter in der Dicke zu und die dünnere DM von jüngeren Spendern neigt dazu sich so fest zu kräuseln, dass es schwer sein kann, sie im Auge zu entfalten. Deshalb wird in Marburg das Gewebe von Spendern über 45 Jahre verwendet.

Förderung der Transplantatadhäsion und Behandlung der Transplantatablösung

Das Spendergewebe wird mit einer Luftblase an die Wirtshornhaut gedrückt. Die Faktoren, die die Transplantat-Adhärenz beeinflussen, umfassen das Ausmaß der Überlappung zwischen der Spender- und Wirts-Descemet-Membran, die Verwendung von Viskoelastika während der Transplantat-Implantation und die Zeit, die die Lufttamponade einwirkt^{14,15,78}. Eine vollständige Entfernung der Wirts-DM aus einem Bereich der gleichen Größe oder etwas größer als das Transplantat kann die Transplantat-Anhaftung verbessern, weil ein DMEK-

Transplantat besser an Wirtsstroma als an Wirts-DM-Resten haftet. Jedoch werden alle Bereiche, die nicht mit Spender- oder Wirtsendothel bedeckt sind, für einige Wochen ödematös bis Endothelzellen migrieren, die diese Bereiche vollständig bedecken. Im Gegensatz zu einem DSEK-Transplantat, das auch wenn die DM des Wirts nicht entfernt wird, auf der Wirtshornhaut haftet (z.B. in Augen mit bullöser Keratopathie oder einer dekompenzierten PK), erscheint es bei einer DMEK ratsam, die DM des Wirts zu entfernen, um die Anhaftung des Transplantats zu verbessern.

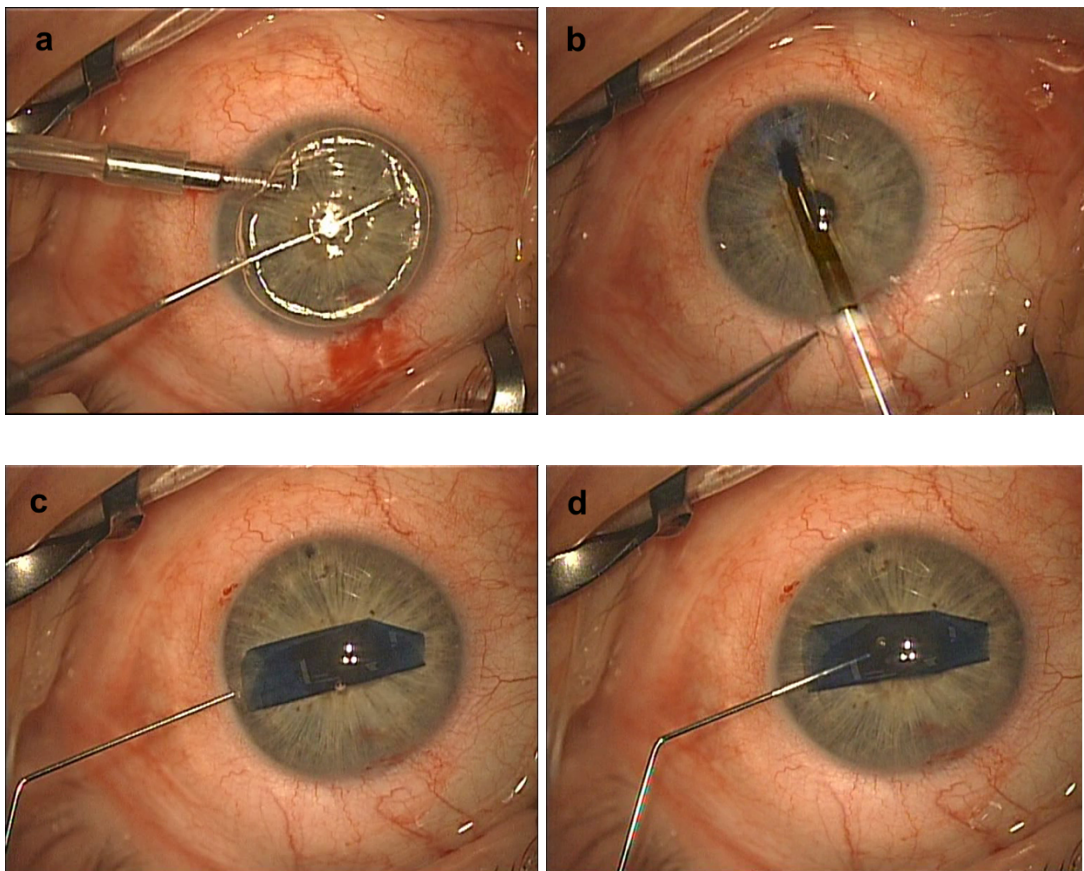


Abbildung 19: Zusammenfassung aller Stadien der DMEK-Procedur: a. Descemetorhexis unter Luft; b. Injektion des Transplantats in die Vorderkammer; c. das Transplantat befindet sich in die Vorderkammer in Form einer doppelten Rolle; d. Kontrolle des Transplantats (Quelle: Eigene Darstellung).

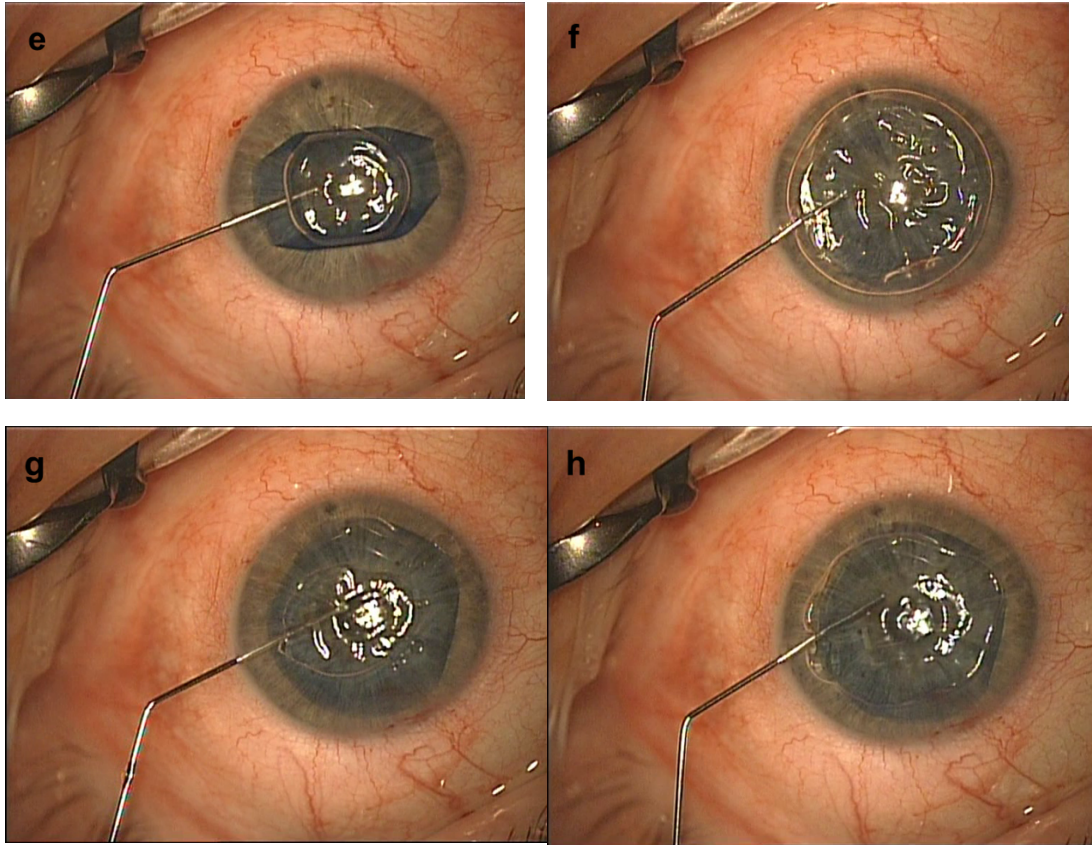


Abbildung 20: Zusammenfassung aller Stadien der DMEK-Procedur: e. Entfalten des Transplantats mittels Luft-Injektion zwischen Transplantat und Wirts-Hornhaut; f. vollständiges Entfalten des Transplantats; g. Absaugen der erster Luftblase; h. Luft-Gas-Gemisch-Injektion hinterhalb des Transplantats zur Förderung der Transplantatadhäsion. (Quelle: Eigene Darstellung).

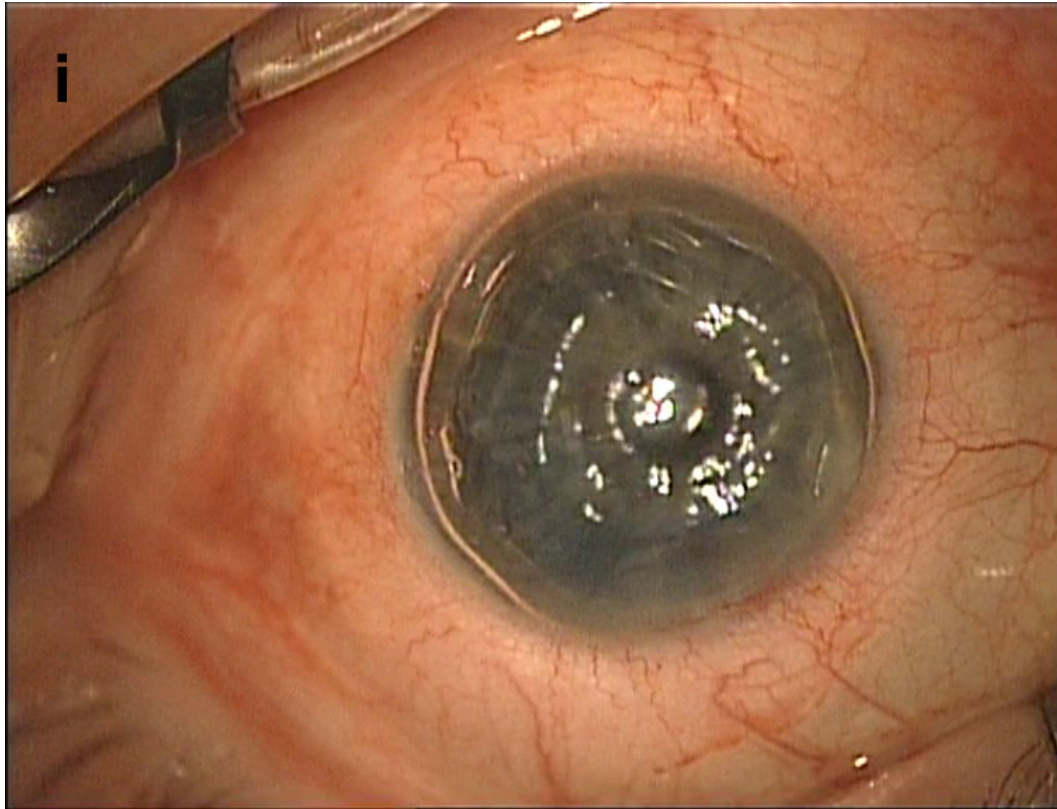


Abbildung 21: Zusammenfassung aller Stadien der DMEK-Procedur: i. Am Ende der Operation ist die Vorderkammer vollständig mit Luft-Gas-Gemisch gefüllt. (Quelle: Eigene Darstellung).

Je länger die Luft-/ Gas-Tamponade in der Vorderkammer verbleibt, umso höher die Chancen für eine dauerhafte Anhaftung des Transplantats ⁷⁸. Eine kleine chirurgische oder mittels Nd-YAG-Laser angelegte Iridotomie bei 6 Uhr (Ando-Iridotomie) wird bei der Operation bzw. vor der Operation durchgeführt um die Zirkulation des Kammerwassers während der Tamponade zu gewährleisten und einen Pupillarblock in der frühen postoperativen Phase zu vermeiden. Aus diesem Grund wird 90 Minuten nach der Operation ein Teil der Tamponade (Luft oder SF6 5%) auf eine Füllung von ca. 80% der Vorderkammer abgelassen.

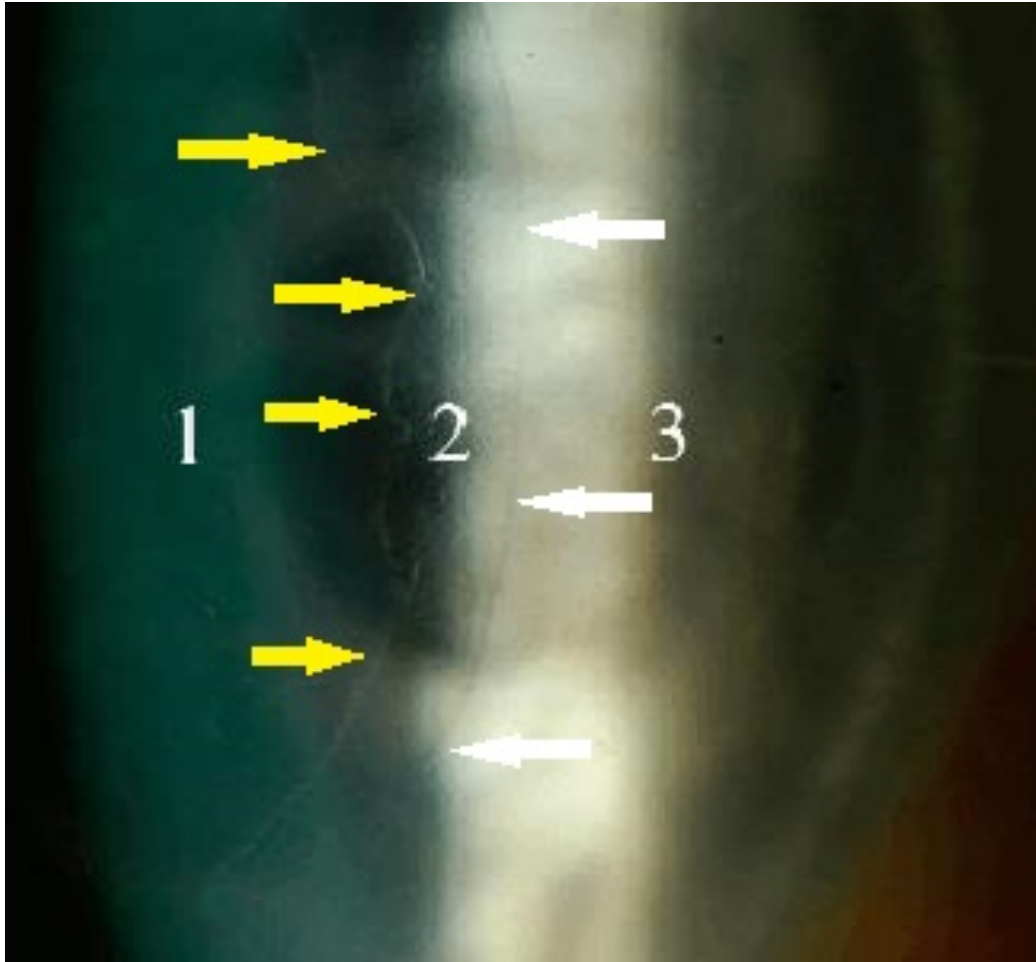


Abbildung 22: Spaltlampen-Foto unter seitlicher Beleuchtung. Es wird gezeigt die mittelperiphere Hornhaut bei einem Patienten mit Fuchs'-Dystrophie nach der Behandlung mit DMEK. Die zentrale Hornhaut (Bereich 1) ist klar und die Spender Descemet Membran und Endothel hat die des Empfängers ersetzt. In der Transplantatperipherie überlappen sich Spender und Empfänger Descemet Membran (Bereich 2). Der Rand der abgestreiften Empfänger-Descemet-Membran (gelbe Pfeile) ist gezackt, während der Rand des DMEK-Transplantats (weiße Pfeile) gerade nach rechts glatt und kreisförmig ist. Bereich 3 ist der Empfänger Descemet's Membran über den Rand des Transplantats hinaus (Modifiziert nach Marianne Price, Ph.D., www.eyeworld.org)

Eine vollständige Transplantatablösung ist selten, kleinere Randabhebungen treten bei einer DMEK aber gelegentlich auf. Alle Patienten werden täglich bis zum vierten Tag nach der Operation kontrolliert. Danach erfolgt bei komplikationslosem Verlauf eine Kontrolle 4 Wochen nach Entlassung. Die Luft-/Gas-Tamponade wird erneuert (das sogenannte „*Rebubbling*“) wenn eine partielle Ablösung in der Größe zunimmt, die zu einem erheblichen

Hornhautödem führt, das Sehvermögen beeinträchtigt oder wenn sich mehr als 50% der Transplantatfläche abgelöst hat.

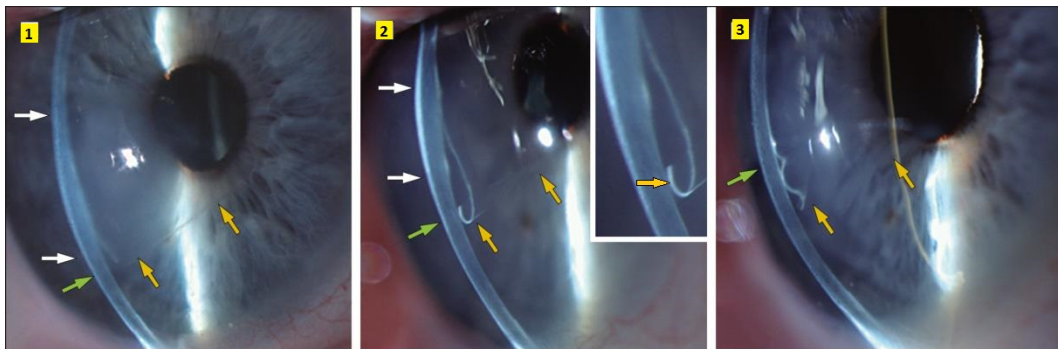


Abbildung 23: Spaltlampen-Fotos unter seitlicher Beleuchtung von einem mit DMEK transplantierten Patienten (1) 7 Wochen, (2) 3 Monate und (3) 10 Monate nach Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik. Das Ödem (weiße Pfeile), das über dem abgehobenen Transplantat (gelbe Pfeile) liegt, löst sich mit der Zeit, und die stromale Entquellung mit gleichzeitiger Aufklärung der Hornhaut geht von der Peripherie zum Hornhautzentrum (grüne Pfeile) weiter. In Bild B oben-rechts wird die Falte des Transplantats bei höherer Vergrößerung abgebildet (Modifiziert nach M. Dirisamer, M.D. et al)

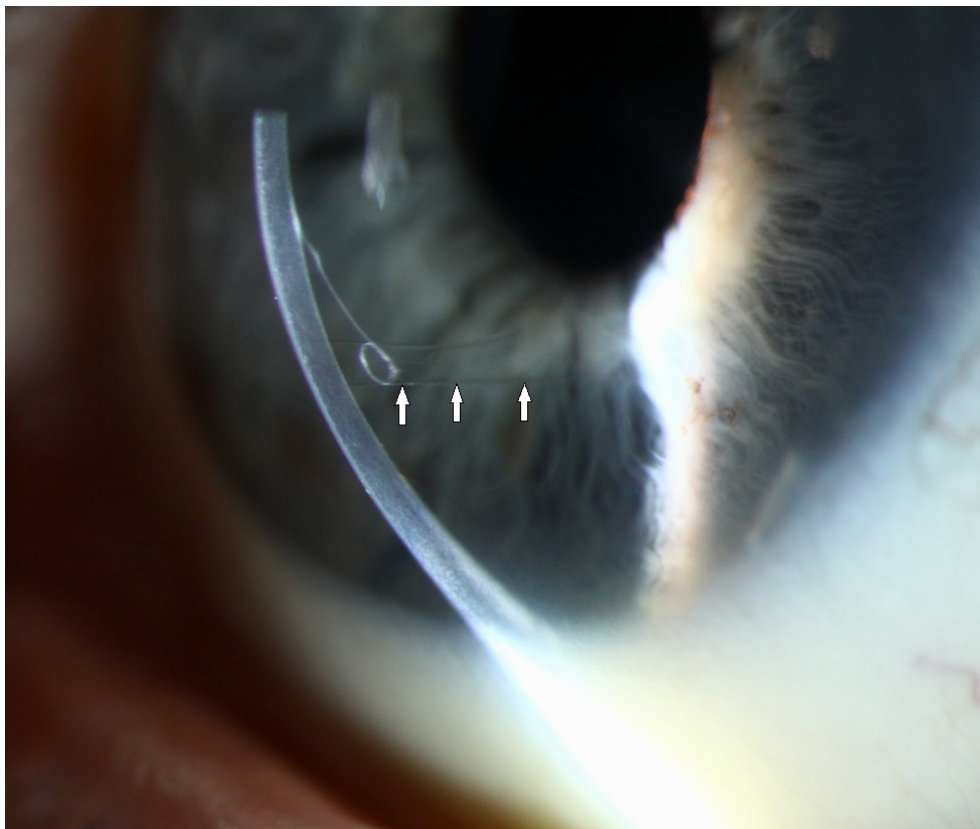


Abbildung 24: Spaltlampen-Fotos unter seitlicher Beleuchtung von einem mit DMEK transplantierten Patienten mit einer peripheren nicht behandlungsbedürftigen Transplantatablösung (weiße Pfeile) ohne Hornhautödem (Modifiziert nach eyerounds.org)

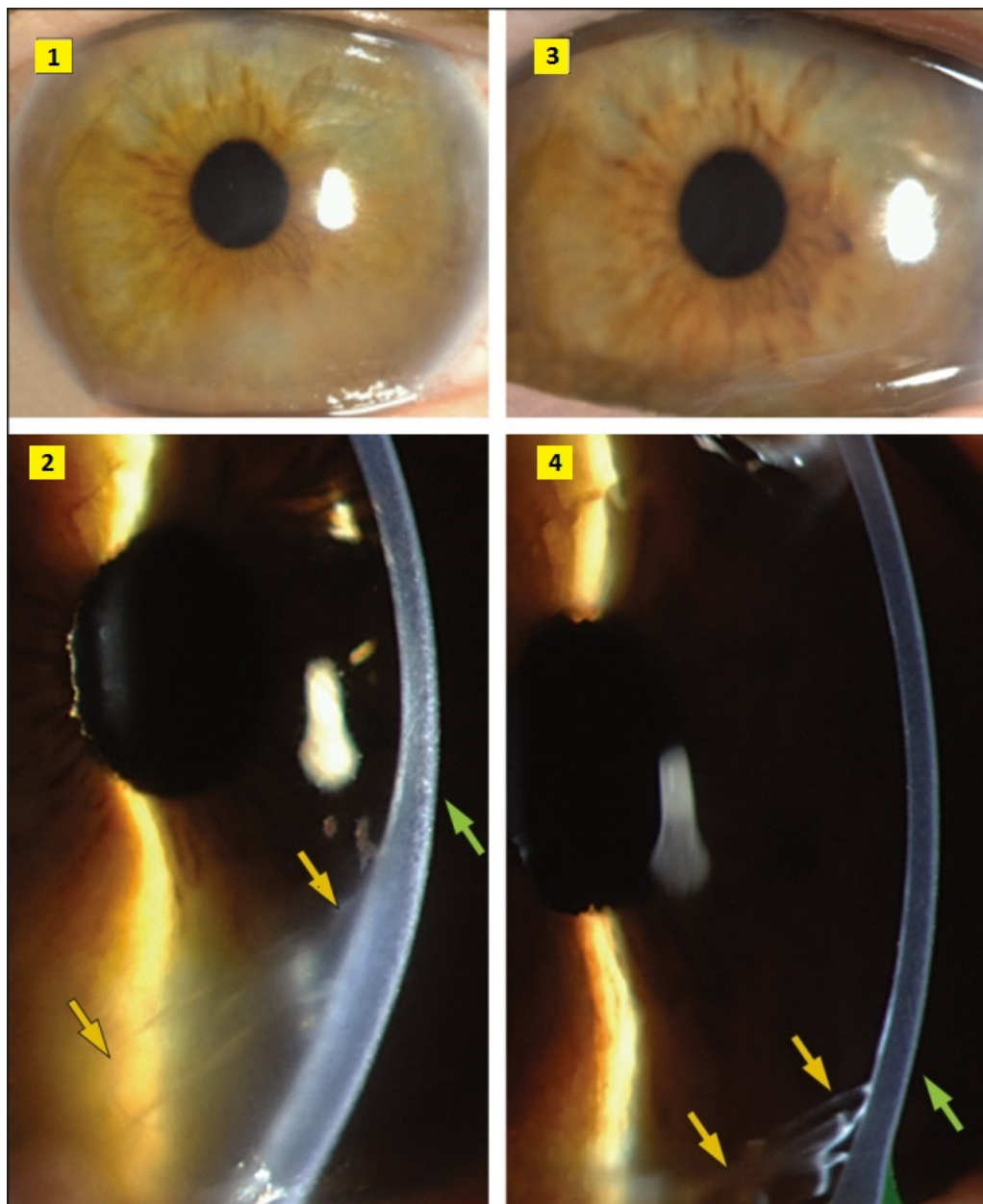


Abbildung 25: Spaltlampen-Fotos unter seitlicher Beleuchtung von einem mit DMEK transplantierten Patienten 1 Monat (1 und 2) und 6 Monate (3 und 4) nach Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik. Das anfänglich gehobene Transplantat (gelbe Pfeile), legt sich spontan an das hintere Stroma des Empfängers bei gleichzeitiger Auflösung des Stromaödems (grüne Pfeile) (Modifiziert nach M. Dirisamer, M.D. et al.)

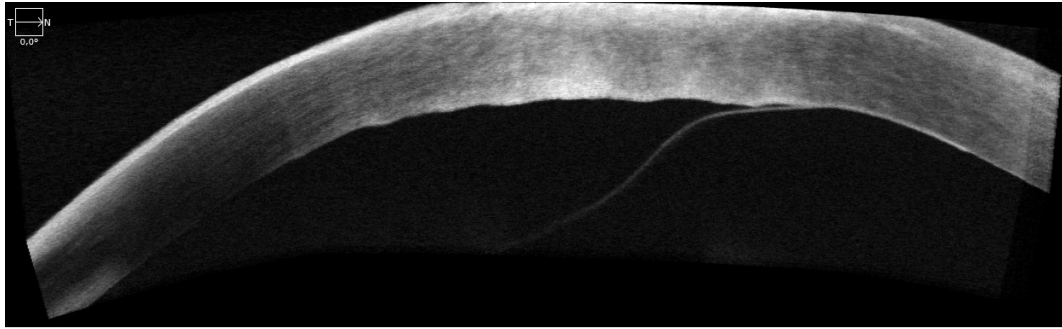


Abbildung 26: OCT-Untersuchung eines mit DMEK transplantierten Patienten mit einer flächiger behandlungsbedürftigen Transplantatablösung mit deutlichem Hornhautödem (Quelle: Eigene Darstellung).

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die DMEK-Ergebnisse zu vergleichen, insbesondere die Rebubbling-Rate und den Endothelzellverlust mit der Verwendung von 5% SF6 gegenüber 100% Luft als Gastamponade in einer großen Kohorte von operierten Augen.

Trotz der Standardisierung von chirurgischen Techniken, die eine weitestgehend atraumatische und effiziente Durchführung der Operation ermöglichen¹⁵, ist die Hauptkomplikation einer DMEK die postoperative Transplantatablösung, die durch die inhärente Tendenz von DM verursacht wird, eine Rolle zu bilden und sich allmählich von dem Empfängerstroma während der ersten postoperativen Tage zu lösen. In diesem Fall kann eine erneute Injektion von Luft in die Vorderkammer (das sogenannte „Rebubbling“) erforderlich sein, um eine erneute Befestigung des DMEK-Transplantats und eine Klärung der Hornhaut zu erreichen.

Die frühe klinische Erfahrung mit dem Verfahren der DMEK hat zu dem Schluss geführt, dass eine längere Tamponadendauer die Rate der Transplantatablösung reduzieren konnte¹⁴. Die Bedeutung der Transplantatanlage während der ersten postoperativen Stunden wurde kürzlich von Yeh et al.⁷⁸ betont und zeigt, dass der frühe Transplantat-Adhärenz-Status einen hohen prädiktiven Wert für die endgültige Transplantat-Adhärenz hat.

Während die von der Mehrzahl der Chirurgen, die einer DMEK durchführen, verwendete Tamponade aus 100% Luft besteht, wurde im Jahre 2015 SF6-Gas als Tamponade von Güell et al. eingeführt³⁰. Sie verglichen die Rebubbling-Rate bei der DMEK mit 20% SF6-Gas gegenüber 100% Luft als Gastamponade und fanden signifikant niedrigere Rebubbling-Raten bei Verwendung von 20% SF6 ohne signifikanten Unterschied in der Endothelzelldichte zwischen beiden Gruppen.

Unabhängig von den Arbeiten von Güell et al. wurde an der Universitätsaugenklinik Marburg bereits seit 2013 SF6-Gas verwendet, um einen längeren Tamponade-Effekt zu erzielen. Wir entschieden uns für eine niedrigere Konzentration (5% anstatt 20% SF6-Gas), um die potentielle Endothelzelltoxizität und das Risiko des Pupillarblocks durch die höhere Konzentration zu vermeiden.

Teile dieser Arbeit wurden in der „peer reviewed“ Fachzeitschrift „Cornea“ (Editor-in-Chief: Alan Sugar, MD., ISSN: 0277-3740, Online ISSN: 1536-4798, Scimago Journal & Country Ranking: 19/110 in Augenheilkunde, Impact Factor: 1,833, H Index: 102), in Oktober 2017 – Ausgabe 9 veröffentlicht:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28742620>

<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28742620>

2. Patienten und Methoden

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden Krankenakten aller DMEK-Operationen, die an der Universitätsaugenklinik Marburg, zwischen 2010 und 2015 durchgeführt wurden, überprüft. Die Operationen wurden von drei verschiedenen Chirurgen durchgeführt. Alle Patienten wurden über die Details und mögliche Risiken des Verfahrens umfassend informiert. Für die Behandlung wurde eine schriftliche Einverständniserklärung erteilt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien für gute klinische Praktiken und der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die ersten 20 DMEK-Operationen, die von jedem Chirurgen durchgeführt wurden sowie Fälle mit einer Vorgeschichte der Hornhautchirurgie wurden von der Analyse ausgeschlossen, um das Risiko der durch die Lernkurve oder früheren Verfahren induzierten Bias zu reduzieren. Die restlichen Fälle wurden je nach dem als Tamponade verwendeten Gas in zwei Gruppen eingeteilt: 100% Luft (Gruppe 1; n=191) oder 5% SF₆-Gas (Gruppe 2; n=177).

Chirurgisches Protokoll

Alle Spender-Hornhäute wurden von externen zertifizierten Hornhautbanken geliefert. Die Spendergewebepreparation wurde unmittelbar vor der Operation durchgeführt, indem die DM aus dem Stroma sorgfältig abgezogen wurde (wie unter den Kapitel „chirurgische Technik“ beschrieben)⁴³. Dann wurde die DMEK-Operation unter Vollnarkose mit der standardisierten No-Touch-Technik (wie von Dapena et al. Beschrieben¹⁴) durchgeführt. Nach dem Entfernen der DM des Empfängers mit einem inversen Sinskey-Haken wurde das DMEK-Transplantat mit 0,06% Trypanblau gefärbt und in die Vorderkammer mit der Hilfe eines DMEK-Injektors (DMEK-Chirurgie-Einweg-Set, DORC, Niederlande oder DMEK-Implantationskartusche, Geuder, Deutschland) in die Vorderkammer eingeführt. Durch sanftes Klopfen auf der Hornhautoberfläche wurde eine

Luftblase, die auf das gerollte Transplantat gegeben wurde, in einer Weise bewegt, die das Entfalten des gerollten Transplantats ermöglicht, während ein direkter Kontakt mit dem Spendergewebe vermieden wurde. Nachdem das Transplantat durch die Vergrößerung der Luftblase gegen die Iris ausgebreitet worden ist, wurde die Luftblase unter Kollaps der Vorderkammer vollständig entfernt. Schließlich wurde eine 100% Luft- oder 5% SF₆-Gas-Blase unter das entfaltete Gewebe injiziert, wodurch es gegen die Empfängerhornhaut gehoben und gedrückt wurde. Um einen akuten Winkelblock zu vermeiden, wurde die Luft-/ Gasblase an der Spaltlampe 90 Minuten nach der Operation reduziert, um sicherzustellen, dass die Ando- Iridotomie bei 6 Uhr frei ist.

Postoperative Patientenversorgung

Allen Patienten wurden angeraten, in den ersten 24 Stunden strikt auf dem Rücken und flach zu liegen. Sechs Stunden nach Gasteilablassung wurde der Befund an der Spaltlampe erneut kontrolliert. Es gab eine tägliche Befundkontrolle bis zum 4. Tag postoperativ; dann wurden die Patienten entlassen. Die Folgetermine zur Kontrolle waren eine Woche, ein Monat, drei Monate, sechs Monate, ein Jahr und in Jahresintervallen danach. Allen Patienten, die eine Glaukommedikation mit Prostaglandinanaloga applizierten, wurde empfohlen, diese Therapie eine Woche präoperativ bis eine Woche postoperativ durch orales Acetazolamid 250 mg (Glaupax®, OmniVision GmbH, Puchheim, Deutschland) zweimal täglich unter Kontrolle der Nieren- und Kaliumwerte zu ersetzen.

Die postoperative topische Therapie bestand aus Ofloxacin Augentropfen 0,3% (Floxal EDO®, Bausch & Lomb GmbH, Berlin, Deutschland) viermal täglich von Tag eins bis zwei Wochen nach der Operation und Dexamethason 0,1% (Dexa EDO®, Dr. Gerhard Mann, Chem.-Pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland) Augentropfen sechsmal täglich von Tag eins bis vier Wochen nach der Operation und dann eine monatliche Reduktion um einen Tropfen bis einmal täglich. Patienten, die eine Steroidresponse entwickelten, wurden auf Loteprednol

etabonate 0,5% (Lotemax ®, Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland) nach dem gleichen Regime wie mit DEXA EDO® umgestellt. Patienten mit bekanntem Glaukom erhielten die gleiche Standardtherapie für die erste Woche und wurden dann auf Loteprednol etabonate für den Rest der Behandlung umgestellt. Es wurden keine oralen Steroide, orale antiglaukomatöse Medikation oder Glaukom Tropfen routinemäßig angewendet.

Ein Rebubbling wurde drei bis vier Wochen nach der Operation durchgeführt, wenn weniger als 50% des Transplantats abgelöst war und keine Tendenz der Ödemregression bestand oder eher, wenn mehr als 50% der Transplantatsfläche abgelöst war. In Abwesenheit eines zentralen Hornhautödems wurden Transplantatabhebungen beobachtet.

Statistische Analyse

Für die Datenerfassung und die Statistische Analyse wurde *OpenOffice Calc (The Apache Software Foundation)* verwendet. Die Hauptergebnisse waren die Rebubbling-Rate, die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA), die subjektive Refraktion, die Endothelzelldichte und die Komplikationen. Alle Daten vor der Operation und nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten nach der Operation und in jährlichen Abständen bis zu maximal drei Jahren wurden analysiert. Kontinuierliche Variablen wurden mit Mittelwert, Standardabweichung und Reichweite beschrieben. Die präoperative Endothelzelldichte wurde von der Hornhautbank bereitgestellt, die das Transplantat lieferte. Nach der Operation wurde die zentrale Endothelzellzahl mit dem *Topcon SP2000P*-Endothelmikroskop (*Topcon Corporation, Japan*) gemessen. Die Ergebnisse wurden mit der *SPSS Software Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)* analysiert. Der Vergleich zwischen präoperativen und postoperativen Daten erfolgte mit dem Student's-t-Test sowie dem Chi-Quadrat-Test. P-Werte von weniger als 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Demographische Patientendaten

Insgesamt wurden 490 Operationsberichte und die entsprechenden Patientenakten geprüft. Davon haben 368 Augen die Einschlusskriterien erfüllt. Ausgeschlossen wurden Augen vor allem wegen vorheriger Hornhautchirurgie, Verlust des *Follow-up* und um das Risiko von Verfälschung der Ergebnisse der Studie durch die Lernkurve der Chirurgen zu reduzieren. 191 Augen erhielten 100% Luft (Gruppe 1) und 177 Augen erhielten 5% SF₆ Gas als Tamponade (Gruppe 2). Der Mittelwert der Nachbeobachtungszeit betrug 12 ± 8 Monate (Spannweite: 3 bis 36 Monate) in Gruppe 1 und 6 ± 4 Monate (Spannweite: 1 bis 24 Monate) in Gruppe 2 (Abbildung 25). Tabelle 3 fasst die Grundlinienmerkmale für beide Gruppen zusammen.

Alle Fälle, die mit 100% Luft-Tamponade durchgeführt wurden, gingen denen voraus, in denen 5% SF₆-Gas angewendet wurde, daher gab es keine Notwendigkeit für eine Randomisierung zum Zeitpunkt des Umschaltens auf 5% SF₆-Gas-Tamponade. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den analysierten präoperativen Parametern zwischen beiden Gruppen gefunden, außer der Spenderendothelzelldichte, die in Gruppe 2 etwas höher war.

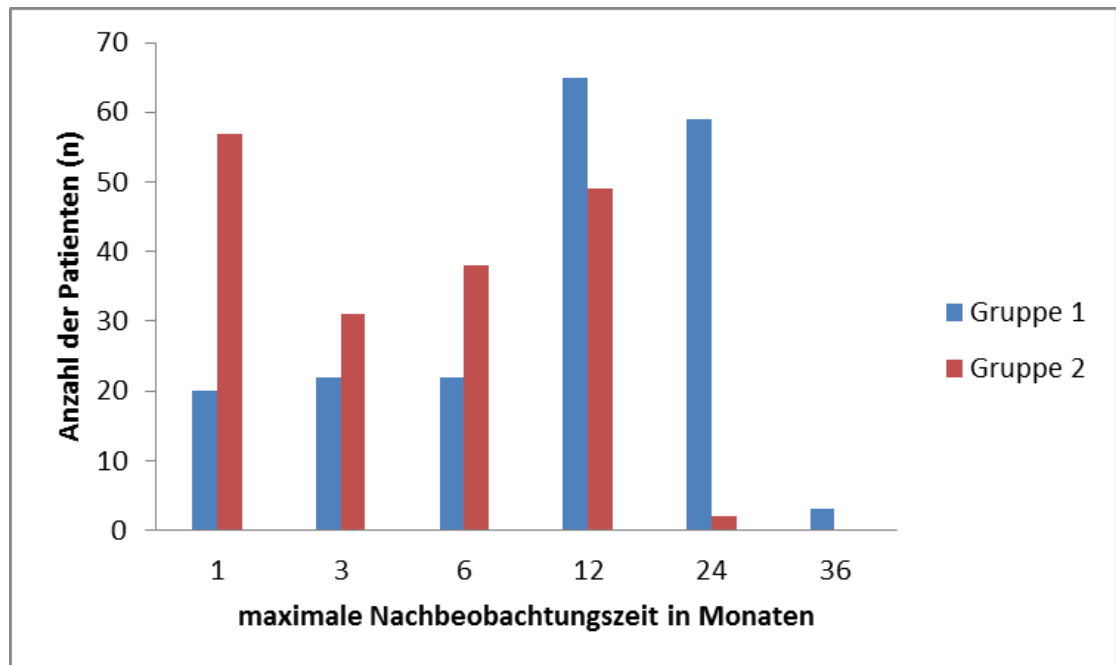


Abbildung 27: Maximale Nachbeobachtungszeit der Patienten in Monaten.

Tabelle 3: Demographische Patientendaten, Spenderdaten, BCVA, subjektive Refraktion und okuläre Nebenerkrankungen.

	Gruppe 1 (100% Luft)	Gruppe 2 (SF6 5%)	p Wert (Test verwendet)
Augen (Patienten)	191 (153)	177 (141)	
Patientenalter (Jahre; Mittelwert \pm SD)	70,7 \pm 8,3	71,3 \pm 5,6	0,49 (Student's t-Test)
Männliches Geschlecht, Anzahl (Prozentsatz)	65 (42,5%)	51 (36,2%)	0,27 (Chi-Quadrat Test)
Weibliches Geschlecht, Anzahl (Prozentsatz)	88 (57,5%)	90 (63,8%)	0,27 (Chi-Quadrat Test)
Rechtes Auge, Anzahl (Prozentsatz)	97 (50,8%)	98 (55,4%)	0,38 (Chi-Quadrat Test)
Linkes Auge, Anzahl (Prozentsatz)	94 (49,1%)	79 (44,6%)	0,38 (Chi-Quadrat Test)
Alter des Spenders (Jahren; Mittelwert \pm SD)	65,8 \pm 15,0	68,2 \pm 13,4	0,47 (Student's t-Test)
Spender ECD (Zellen/mm ² ; Mittelwert \pm SD)	2476 \pm 244	2646 \pm 301	<0,001 (Student's t-Test)
BCVA pre-Op (logMAR, Mittelwert \pm SD)	1,41 \pm 0,6	1,8 \pm 0,6	0,22 (Chi-Quadrat Test)
Sphärisches Äquivalent (D; Mittelwert \pm SD)	-0,04 \pm 1,14	-0,04 \pm 1,34	0,98 (Student's t-Test)
Zylinder (D; Mittelwert \pm SD)	0,73 \pm 0,79	0,78 \pm 0,95	0,66 (Student's t-test)
Amblyopie	4 (2,1%)	3 (1,7%)	0,78 (Chi-Quadrat Test)
Glaukom-Operation in der Vorgeschichte (Anzahl, Prozentsatz)	1 (0,52%)	3 (1,7%)	0,28 (Chi-Quadrat Test)
Netzhaut-Operation in der Vorgeschichte (Anzahl, Prozentsatz)	3 (1,57%)	3 (1,7%)	0,92 (Chi-Quadrat Test)
AMD (Anzahl, Prozentsatz)	3 (1,57%)	6 (3,4%)	0,26 (Chi-Quadrat Test)

Rebubbling-Rate

Die Rebubbling-Rate betrug 20,4% (39/191) gegenüber 6,8% (12/177) für Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 ($P < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Die maximale Anzahl der Rebubbling-Prozeduren pro Auge betrug 2, durchgeführt in je 8% (3/39) und 17% (2/12) der Augen für Gruppe 1 bzw. 2 ($P = 0,36$, Chi-Quadrat-Test). Der Zeitpunkt der Rebubbling betrug 24,2 Tage (Spannweite: 4-50 Tage) und 21,2 Tage (Spannweite 0 bis 55 Tage) nach der Operation für Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 ($P = 0,47$, Student's t-Test).

Lernkurve

Um das Risiko der durch die Lernkurve des Chirurgen induzierten Fehler zu verringern, wurden die ersten 20 Fälle, die von jedem Chirurgen durchgeführt wurden, von der Studie ausgeschlossen (insgesamt 60 Fälle). In all diesen Fällen wurde 100% Luft als Tamponade verwendet, da sie allen den in dieser Studie berichteten Fällen vorausgingen. Die verbleibenden 191 Fälle mit 100% Luft-Tamponade, die der Gruppe 1 zugeordnet wurden, wurden dann in zwei Untergruppen aufgeteilt: die ersten 100 Fälle in Gruppe 1a und die folgenden 91 Fällen in Gruppe 1b. Der Vergleich zwischen diesen Untergruppen sollte zeigen, ob sich die Rebubbling-Rate durch die erworbene chirurgische Erfahrung in Gruppe 1b weiter verbessert. Die Rebubbling-Rate betrug 21% (21/100) in Gruppe 1a und 19,8% (18/91) in Gruppe 1b. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($P = 0,83$, Chi-Quadrat-Test). Dies zeigt, dass die Abnahme der Rebubbling-Rate, die später mit der Zugabe von 5% SF₆-Gas gesehen wurde, nicht aus steigender Erfahrung resultieren konnte.

Endothelzelldichte

Der Endothelzellverlust zwölf Monate nach der Operation betrug $44 \pm 18\%$ in Gruppe 1 gegenüber $33 \pm 15\%$ in Gruppe 2 ($P = 0,7$, Student's t-Test) (Abbildung 26)

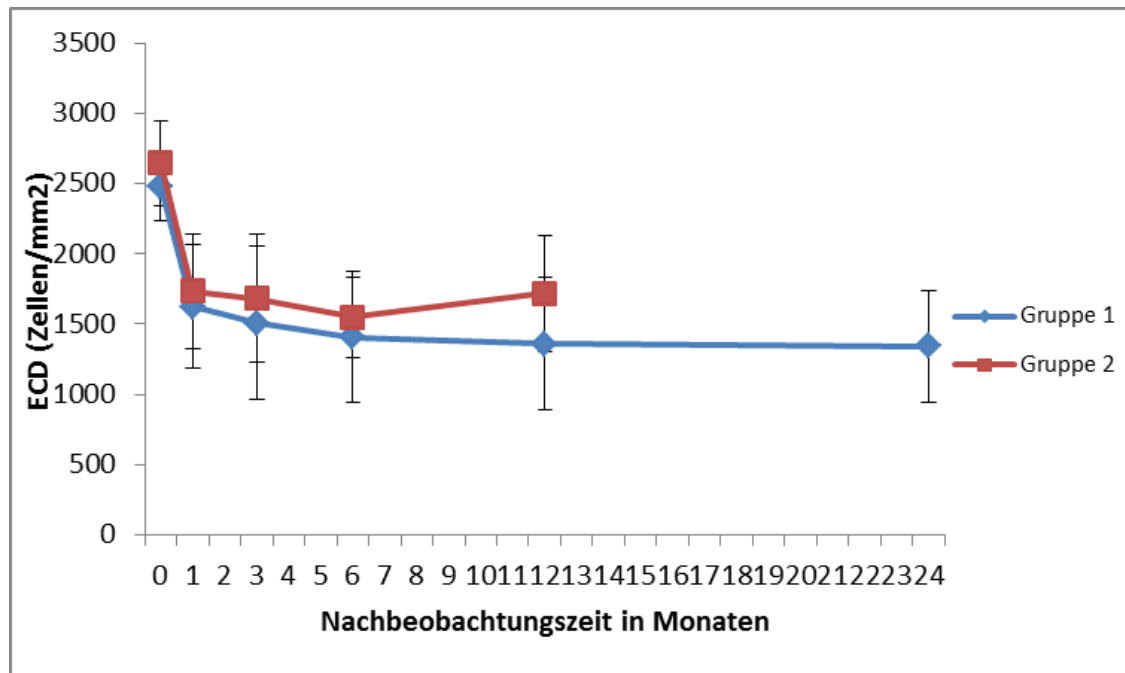


Abbildung 28: Hornhautendothelzellendichte (ECD) in Zellen per mm² über Zeit in Monaten

Bestkorrigierte Sehschärfe

Der Mittelwert der BCVA verbesserte sich von $1,41 \pm 0,63$ logMAR auf $0,27 \pm 0,69$ logMAR in Gruppe 1 ($P < 0,001$) und von $1,8 \pm 0,63$ logMAR auf $0,13 \pm 0,56$ logMAR in Gruppe 2 ($P < 0,001$, Student's t-Test).

Der Anteil der Augen mit BCVA von 0,2 logMAR oder besser betrug 64,4% (123/191 Augen) in Gruppe 1 und 60,5% (107/177 Augen) in Gruppe 2 ($P = 0,43$, Chi-Quadrat-Test). Die Sehschärfe verbesserte sich rasch in den ersten 3 Monaten nach der Operation, mit einer allmählichen weiteren Verbesserung während der nachfolgenden Periode.

Subjektive Refraktion

Der Mittelwert des präoperativen sphärischen Äquivalents (SE) betrug $0,04 \pm 1,14$ Dioptrien (D) in Gruppe 1 und $0,04 \pm 1,34$ in Gruppe 2 ($P = 0,97$, Student's T-Test).

Test). Der Mittelwert des Zylinders präoperativ betrug $-0,73 \pm 0,78\text{D}$ in Gruppe 1 und $-0,78 \pm 0,95\text{D}$ in Gruppe 2 ($P = 0,66$ Student's T-Test). Ein Jahr nach der Operation betrug das SE $+0,22 \pm 1,25\text{D}$ und $-0,2 \pm 1,34\text{D}$ in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 ($P = 0,06$, Student's T-Test) und der Zylinder war $-1,13 \pm 0,93\text{D}$ und $-1,14 \pm 1,08\text{D}$ ($P = 0,98$, Student's t-test) in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 (Abbildungen 27 und 28). Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in den SE-Werten und Zylinderwerten während der Beobachtungszeit gefunden.

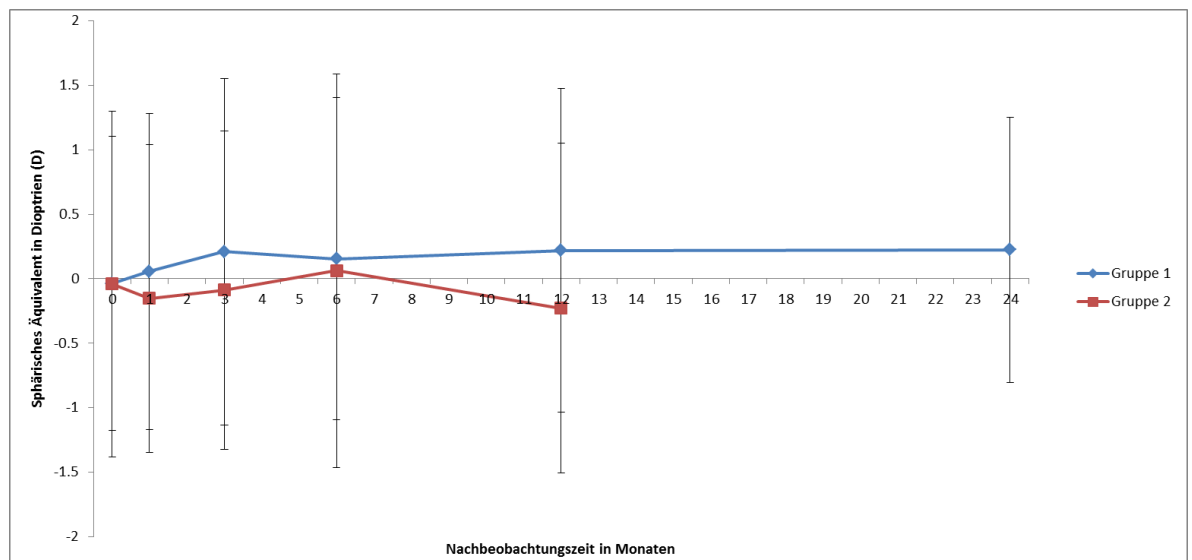


Abbildung 29: Sphärisches Äquivalent in Dioptrien und Standardabweichung über Zeit

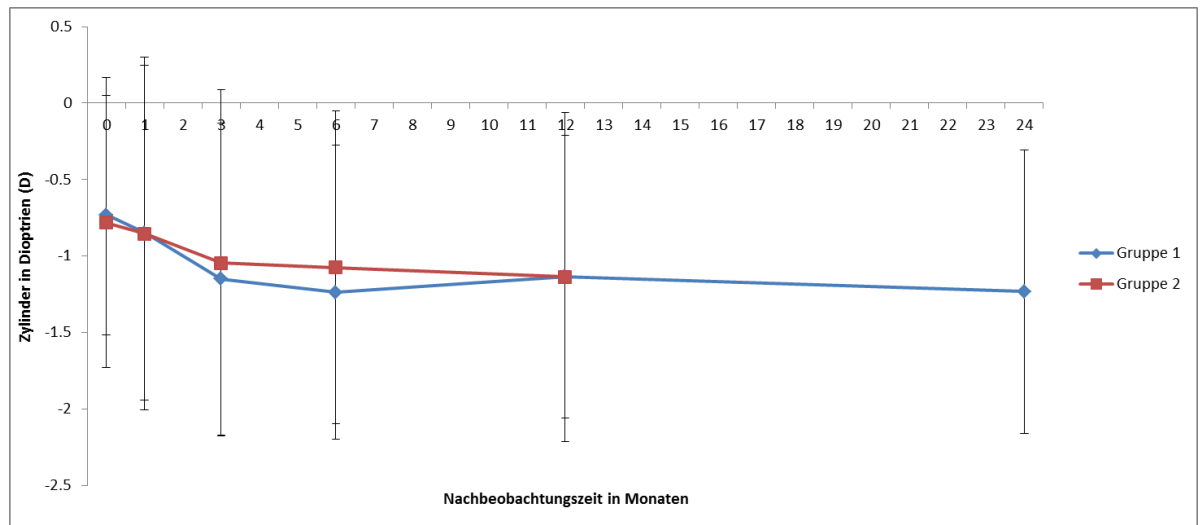


Abbildung 30: Zylinder in Dioptrien und Standardabweichung über Zeit

Komplikationen außer Transplantatablösung

Ein einziger Fall von vermuteter Transplantatabstoßungsreaktion wurde in Gruppe 2 (0,56%, $P=0,3$, Chi-Quadrat-Test) dokumentiert. Ein postoperatives Makulaödem wurde in 5 (2,6%) und 10 Augen (5,6%) in den Gruppen 1 bzw. 2 gefunden ($P = 0,14$, Chi-Quadrat-Test). Es gab auch einen Fall der postoperativen posterioren Synechienbildung in Gruppe 1 (0,52%) und keinen in Gruppe 2 ($P = 0,34$, Chi-Quadrat-Test).

4. Diskussion

Die vorliegende Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von 5% SF6 gegenüber 100% Luft in der DMEK-Chirurgie retrospektiv, indem sie die Rebubbling-Rate und den Endothelzellverlust in einer Kohorte von 368 konsekutiver DMEK-Prozeduren bewertet. Nach unserer besten Kenntnis ist dies die erste Studie, die die Verwendung von SF6-Gas 5% in der DMEK-Chirurgie in einer großen Kohorte untersucht. Hierin ergab SF6-Gas 5% eine signifikant niedrigere Rebubbling-Rate im Vergleich zu Luft 100% (6,8% gegenüber 20,4%).

Die Ablösung des Transplantats, das eine wiederholte intrakamerale Injektion eines Tamponadegases erfordert (sog. "*Rebubbling*"), ist eine der häufigsten Komplikationen von DMEK ^{11,16,51}. Die Inzidenz der postoperativen Transplantatablösung nimmt mit zunehmender Erfahrung des Chirurgen ab ^{11,63}. Darüber hinaus scheint die Transplantatadhäsion auch von der ordnungsgemäßen anatomischen Positionierung des Transplantats, das heißt der korrekten Orientierung des Hornhautendothels und der vollständigen Entfaltung des Transplantats ohne peripheren Falten, abhängig zu sein. Die ausreichende Dauer der vollständigen Vorderkammerfüllung, von mindestens 60 Minuten am Ende der Operation ist auch sehr wichtig ¹⁴. Neunzig Minuten nach der Operation wird ein kleiner Teil der intrakameralen Luft- oder Gas-Tamponade aus der Vorderkammer mittels Druck auf eine der Parazentese abgelassen, um einen akuten Pupillarblock zu vermeiden. Die verbleibende Blase wird innerhalb weniger Tage absorbiert.

In der Netzhautchirurgie wird SF6-Gas in den Glaskörperraum eingespritzt, wenn eine längere Netzhaut-Tamponade erwünscht ist ¹⁰. Aufgrund seiner längeren Halbwertszeit im Vergleich zur Luft wurde vor kurzem SF6-Gas in die Endothel-Keratoplastik eingeführt. Acar et al. fand eine niedrigere Transplantatablösung nach DSEK mit der Verwendung von SF6 20% im Vergleich zu Luft (6 von 22 Augen gegen keines von 22 Augen) ². Güell et al. berichteten über 81 DMEK-Fälle mit deutlich niedrigeren Rebubbling-Raten bei Verwendung von 20% SF6-

Gas im Vergleich zu Luft (2,4% gegenüber 13,0%)³⁰. Während unsere Studie zeigt, dass sogar Konzentrationen von nur 5% SF6-Gas die Transplantat-Anlagerate im Vergleich zu reiner Luft deutlich erhöhen, könnte man auch spekulieren, dass eine höhere Konzentration von SF6-Gas die Transplantat-Anlagerate weiter erhöhen könnte.

Eine DMEK wird in unserer Klinik routinemäßig als stationäre Behandlung durchgeführt und die Patienten werden angehalten, während der ersten zwei postoperativen Tage eine strenge Rückenlage mit "Gesicht zur Decke" einzuhalten außer für Routineaktivitäten wie Mahlzeiten und Toilettengänge. Als wir anfangen, SF6-Gas-Tamponaden in DMEK-Chirurgie anzuwenden, gab es keine Beweise, die eine bestimmte SF6-Konzentration unterstützten. Es gab Bedenken über einen längeren Kontakt von Gas mit dem Hornhautendothel, das zu einer Hornhautdekomensation führen könnte, wie in Kaninchen³⁹ und aphaken menschlichen Augen⁷³ bereits in anderen Studien beschrieben. Eine neuere Studie verglich intrakamerale Luft und 100% SF6-Gas in einem Katzenmodell und stellte fest, dass ein verlängerter SF6-Kontakt mit dem Hornhautendothel eine erhöhte Entzündungsreaktion und einen ausgeprägten Endothelzellverlust im oberen Bereich der Hornhaut verursachen kann³⁸. Das Fehlen ähnlicher Berichte über den kurzfristigen Gas-Endothel-Kontakt mit kleinen Gaskonzentrationen führte zu der Entscheidung, eine 5% SF6-Luft-Mischung anzuwenden, um die Sicherheit dieses neuen Behandlungsansatzes zu maximieren, der auf ein besseres Ergebnis mit möglichst geringem Risiko abzielte.

In der Zwischenzeit wurden Studien mit Konzentrationen von bis zu 20% SF6-Gas veröffentlicht^{2,30,64,71}. Diese zeigten keine signifikanten Auswirkungen von nicht-expansiven SF6-Gas-Konzentrationen auf das Hornhaut-Endothel. Eine neuere in vitro Studie zeigte keine signifikante Hornhautendotheltoxizität von 20% SF6 in menschlichen Hornhäuten an künstlicher Vorderkammer⁶⁵.

Interessanterweise fanden wir einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zentralen Hornhautendothelzelldichte der von Hornhautbanken in beiden Gruppen gelieferten Transplantate (2476 ± 244 in Gruppe 1 gegen $2646 \pm$

301 in Gruppe 2, $P < 0,001$), die 12 Monate später weiterhin unverändert bestanden (1357 ± 471 in Gruppe 1 gegen 1686 ± 458 in Gruppe 2, $P < 0,001$). Im Gegensatz dazu war der Prozentsatz des Endothelzellenverlusts, der aufgrund der Toxizität des SF6 in der Tamponade interpretiert werden könnte, nicht statistisch signifikant ($44 \pm 18\%$ in Gruppe 1 und $33 \pm 15\%$ in Gruppe 2, $P = 0,65$). Eine gründliche Überprüfung aller Operationsberichte der Patienten zeigte keine Unterschiede in den Transplantatqualitätsmerkmalen wie Spenderalter, Vitalität des Endothels der Transplantate, Schwierigkeit der Vorbereitung, Ausdehnung der Transplantatmanipulation usw. ⁶¹.

Darüber hinaus fanden wir keine Unterschiede von IOD-Spitzen oder der Pupillarblock -Inzidenz in der unmittelbaren postoperativen Phase (0/191 in Gruppe 1 und 1/177 in Gruppe 2, $P = 0,3$, Chi-Quadrat-Test), obwohl wir keine lokale oder systemische IOP-senkende Medikation routinemäßig, wie Güell et al. verabreicht haben ³⁰.

Die visuellen Ergebnisse waren in beiden Gruppen ähnlich und in Übereinstimmung mit der vorher veröffentlichten relevanten Studien ^{31,58,59,62,71}, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Augen mit Komorbiditäten außer der zusätzlichen Hornhautpathologie enthalten waren. Die Schwäche der vorliegenden Studie ist ihr retrospektiver Charakter und die nicht-randomisierte konsekutive Gruppenzuweisung. Im Gegensatz dazu liegt die Stärke dieser Studie an der viel höheren Anzahl von untersuchten Augen, dem längeren Follow-up und dem *"real-life"* –Szenario.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, auf der Grundlage einer signifikant niedrigeren Transplantatablösungsrate in der 5% SF6-Gas-Gruppe zusammen mit einer ähnlichen Hornhautendothel-Überlebensrate, die routinemäßige Verwendung von 5% SF6-Gas in der DMEK-Chirurgie eine sichere Alternative zur reinen Luft-Tamponade ohne zusätzliche Risiken darstellt.

5. Bibliographie

1. Abbott RL, Fine BS, Webster RG, Paglen PG, Spencer WH. Specular microscopic and histologic observations in nonguttate corneal endothelial degeneration. *Ophthalmology*. 1981;88(8):788-800.
2. Acar BT, Muftuoglu O, Acar S. Comparison of sulfur hexafluoride and air for donor attachment in Descemet stripping endothelial keratoplasty in patients with pseudophakic bullous keratopathy. *Cornea*. 2014;33(3):219-222. doi:10.1097/ICO.0000000000000049.
3. Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol*. 1993;38(2):149-168.
4. Anshu A, Price MO, Price FW. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(3):536-540. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.019.
5. Anshu A, Price MO, Tan DT, Price FW. Endothelial keratoplasty: a revolution in evolution. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(3):236-252. doi:10.1016/j.survophthal.2011.10.005.
6. Augustin AJ, ed. *Augenheilkunde: mit 144 Tabellen*. 3., komplett überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer; 2007.
7. Busin M, Albé E. Does thickness matter: ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(4):312-318. doi:10.1097/ICU.0000000000000071.
8. Busin M, Madi S, Santorum P, Scorgia V, Beltz J. Ultrathin descemet's stripping automated endothelial keratoplasty with the microkeratome double-pass technique: two-year outcomes. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1186-1194. doi:10.1016/j.ophtha.2012.11.030.
9. Busin M, Patel AK, Scorgia V, Ponzin D. Microkeratome-assisted preparation of ultrathin grafts for descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(1):521-524. doi:10.1167/iovs.11-7753.
10. Cekic O, Ohji M. Intraocular gas tamponades. *Semin Ophthalmol*. 2000;15(1):3-14.
11. Dapena I, Ham L, Droutsas K, van Dijk K, Moutsouris K, Melles GR. Learning Curve in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: First Series of 135 Consecutive Cases. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2147-2154. doi:10.1016/j.ophtha.2011.03.037.

12. Dapena I, Ham L, Melles GR. Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK—the thinner the better? *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(4):299-307. doi:10.1097/ICU.0b013e32832b8d18.
13. Dapena I, Ham L, Moutsouris K, Melles GRJ. Incidence of recipient Descemet membrane remnants at the donor-to-stromal interface after descemetorhexis in endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(12):1689-1690. doi:10.1136/bjo.2010.186189.
14. Dapena I, Moutsouris K, Droutsas K, Ham L, van Dijk K, Melles GR. Standardized “no-touch” technique for descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1):88-94. doi:10.1001/archophthalmol.2010.334.
15. Dirisamer M, van Dijk K, Dapena I, et al. Prevention and management of graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(3):280-291. doi:10.1001/archophthalmol.2011.343.
16. Droutsas K, Giallourous E, Melles GR, Chatzistefanou K, Sekundo W. Descemet membrane endothelial keratoplasty: learning curve of a single surgeon. *Cornea*. 2013;32(8):1075-1079. doi:10.1097/ICO.0b013e31828f0e3c.
17. Droutsas K, Lazaridis A, Papaconstantinou D, et al. Visual Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty-Comparison of Specific Matched Pairs. *Cornea*. 2016;35(6):765-771. doi:10.1097/ICO.0000000000000822.
18. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Author reply: To PMID 23714320. *Ophthalmology*. 2014;121(5):e25-26. doi:10.1016/j.ophtha.2013.12.020.
19. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet’s layer (Dua’s layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-1785. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.018.
20. Edmonds C, Iwamoto T. Electron microscopy of late interstitial keratitis. *Ann Ophthalmol*. 1972;4(9):693-696.
21. Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs’ corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010;5(2):147-159. doi:10.1586/eop.10.8.
22. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Ocul Surf*. 2010;8(4):173-184.
23. Eye Bank Association of America. 2015 EYE BANKING STATISTICAL REPORT. 2016.
24. Fuchs Ernst. Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1910:478–508.

25. Gerber-Hollbach N, Parker J, Baydoun L, et al. Preliminary outcome of hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(11):1564-1568. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307783.
26. Gerhard K. Lang. *Augenheilkunde*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag KG; 2008.
27. Goar EL. Dystrophy of the Corneal Endothelium (Cornea Guttata), with Report of a Histologic Examination. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1933;31:48-59.
28. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2006;25(8):886-889. doi:10.1097/01.ico.0000214224.90743.01.
29. Güell JL, El Husseiny MA, Manero F, Gris O, Elies D. Historical Review and Update of Surgical Treatment for Corneal Endothelial Diseases. *Ophthalmol Ther*. 2014;3(1-2):1-15. doi:10.1007/s40123-014-0022-y.
30. Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Comparison of Sulfur Hexafluoride 20% versus Air Tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1757-1764. doi:10.1016/j.ophtha.2015.05.013.
31. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2368-2373. doi:10.1016/j.ophtha.2011.06.002.
32. Ham L, van der Wees J, Melles GRJ. Causes of primary donor failure in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4):639-644. doi:10.1016/j.ajo.2007.12.006.
33. Kanai A, Kaufman HE. The retrocorneal ridge in syphilitic and herpetic interstitial keratitis: an electron-microscopic study. *Ann Ophthalmol*. 1982;14(2):120-124.
34. Klintworth GK. Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:7. doi:10.1186/1750-1172-4-7.
35. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Kinoshita S. New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea*. 2014;33 Suppl 11:S25-31. doi:10.1097/ICO.0000000000000240.
36. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Nakagawa H, Hamuro J, Kinoshita S. Rho-associated kinase inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy. *Cornea*. 2013;32(8):1167-1170. doi:10.1097/ICO.0b013e318285475d.

37. Kuwabara T, Quevedo AR, Cogan DG. An experimental study of dichloroethane poisoning. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1968;79(3):321-330.
38. Landry H, Aminian A, Hoffart L, et al. Corneal endothelial toxicity of air and SF6. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2279-2286. doi:10.1167/iovs.10-6187.
39. Lee DA, Wilson MR, Yoshizumi MO, Hall M. The ocular effects of gases when injected into the anterior chamber of rabbit eyes. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(4):571-575.
40. Lee JG, Kay EP. FGF-2-induced wound healing in corneal endothelial cells requires Cdc42 activation and Rho inactivation through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(4):1376-1386. doi:10.1167/iovs.05-1223.
41. Li D, Peng X, Sun H. Association of TCF4 polymorphisms and fuchs' endothelial dystrophy: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2015;15. doi:10.1186/s12886-015-0055-6.
42. Liarakos VS, Dapena I, Ham L, van Dijk K, Melles GRJ. Intraocular graft unfolding techniques in descemet membrane endothelial keratoplasty. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(1):29-35. doi:10.1001/2013.jamaophthalmol.4.
43. Lie JT, Birbal R, Ham L, van der Wees J, Melles GR. Donor tissue preparation for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(9):1578-1583. doi:10.1016/j.jcrs.2008.05.036.
44. Lie JT, Groeneveld-van Beek EA, Ham L, van der Wees J, Melles GRJ. More efficient use of donor corneal tissue with Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): two lamellar keratoplasty procedures with one donor cornea. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(9):1265-1266. doi:10.1136/bjo.2009.171629.
45. Lloyd RI. Less Evident Causes of Lowered Acuity in Senility. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1943;41:274-281.
46. Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE. Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol*. 1967;64(6):1155-1158.
47. McKee HD, Irion LCD, Carley FM, et al. Re: Dua et al.: Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer) (*Ophthalmology* 2013;120:1778-85). *Ophthalmology*. 2014;121(5):e24-25. doi:10.1016/j.ophtha.2013.12.021.
48. Melles GR, Eggink FA, Lander F, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 1998;17(6):618-626.

49. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006;25(8):987-990. doi:10.1097/01.ico.0000248385.16896.34.
50. Melles GRJ, Wijdh RHJ, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea*. 2004;23(3):286-288.
51. Monnereau C, Quilendrino R, Dapena I, et al. Multicenter study of descemet membrane endothelial keratoplasty: first case series of 18 surgeons. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(10):1192-1198. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.1710.
52. Nieuwendaal CP, Lapid-Gortzak R, van der Meulen IJ, Melles GJR. Posterior lamellar keratoplasty using descemetorhexis and organ-cultured donor corneal tissue (Melles technique). *Cornea*. 2006;25(8):933-936. doi:10.1097/01.ico.0000239002.92989.1a.
53. OD BAR OD, and Andrew S Gurwood. ROCKin' a New Treatment Option. <https://www.reviewofoptometry.com/article/rockin-a-new-treatment-option>. Accessed June 29, 2017.
54. Okumura N, Nakano S, Kay EP, et al. Involvement of Cyclin D and p27 in Cell Proliferation Mediated by ROCK Inhibitors Y-27632 and Y-39983 During Corneal Endothelium Wound HealingY-39983 in Corneal Endothelium Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):318-329. doi:10.1167/iovs.13-12225.
55. Okumura N, Ueno M, Koizumi N, et al. Enhancement on primate corneal endothelial cell survival in vitro by a ROCK inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3680-3687. doi:10.1167/iovs.08-2634.
56. Pipparelli A, Arsenijevic Y, Thuret G, Gain P, Nicolas M, Majo F. ROCK inhibitor enhances adhesion and wound healing of human corneal endothelial cells. *PloS One*. 2013;8(4):e62095. doi:10.1371/journal.pone.0062095.
57. Price FW, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 2005;21(4):339-345.
58. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2361-2368. doi:10.1016/j.ophtha.2009.07.010.
59. Reid RA, Craig EA, Suleman H. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first UK prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival and endothelial cell count. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):166-169. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305956.

60. Renard G, Dhermy P, Pouliquen Y. [Secondary dystrophies of corneal endothelium and Descemet's membrane: histological and ultrastructural study (author's transl)]. *J Fr Ophtalmol*. 1981;4(11):721-739.
61. Röck T, Bramkamp M, Bartz-Schmidt KU, Röck D, Yoeruek E. Erratum to: Causes that influence the detachment rate after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(12):2347. doi:10.1007/s00417-015-3165-1.
62. Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrin R, Ham L, et al. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015;122(3):464-470. doi:10.1016/j.ophtha.2014.09.004.
63. Satué M, Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Naveiras M, Cabrerizo J, Dapena I, Melles GR. Standardization of the Descemet membrane endothelial keratoplasty technique: Outcomes of the first 450 consecutive cases. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(8):356-364. doi:10.1016/j.oftal.2015.01.004.
64. Schaub F, Enders P, Snijders K, et al. One-year outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) comparing sulfur hexafluoride (SF6) 20% versus 100% air for anterior chamber tamponade. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(7):902-908. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309653.
65. Schaub F, Simons HG, Roters S, et al. [Influence of 20 % sulfur hexafluoride (SF6) on human corneal endothelial cells : An in vitro study]. *Ophthalmologe*. 2016;113(1):52-57. doi:10.1007/s00347-015-0051-5.
66. Schulze R. Charles Tillett and the lost operation. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(4):755-756. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.019.
67. Stuart AJ, Virgili G, Shortt AJ. Descemet's membrane endothelial keratoplasty versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty for corneal endothelial failure. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012097/abstract>.
68. Terry MA. A new approach for endothelial transplantation: deep lamellar endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol Clin*. 2003;43(3):183-193.
69. Terry MA. Endothelial replacement: the limbal pocket approach. *Ophthalmol Clin N Am*. 2003;16(1):103-112.
70. Terry MA, Ousley PJ. Replacing the endothelium without corneal surface incisions or sutures: the first United States clinical series using the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Ophthalmology*. 2003;110(4):755-764; discussion 764. doi:10.1016/S0161-6420(02)01939-5.
71. Terry MA, Straiko MD, Veldman PB, et al. Standardized DMEK Technique: Reducing Complications Using Prestripped Tissue, Novel Glass Injector, and

- Sulfur Hexafluoride (SF₆) Gas. *Cornea*. 2015;34(8):845-852.
doi:10.1097/ICO.0000000000000479.
72. Theodor Axenfeld, Hans Pau. *Lehrbuch Und Atlas Der Augenheilkunde*. Stuttgart, New York : Fischer; 1980.
 73. Thompson JT. Kinetics of intraocular gases. Disappearance of air, sulfur hexafluoride, and perfluoropropane after pars plana vitrectomy. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(5):687-691.
 74. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*. 1982;89(6):531-590.
 75. Waring GO, Font RL, Rodrigues MM, Mulberger RD. Alterations of Descemet's membrane in interstitial keratitis. *Am J Ophthalmol*. 1976;81(6):773-785.
 76. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal dystrophies--edition 2. *Cornea*. 2015;34(2):117-159.
doi:10.1097/ICO.0000000000000307.
 77. Wilson SE, Bourne WM. Fuchs' dystrophy. *Cornea*. 1988;7(1):2-18.
 78. Yeh RY, Quilendrino R, Musa FU, Liarakos VS, Dapena I, Melles GR. Predictive value of optical coherence tomography in graft attachment after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2013;120(2):240-245. doi:10.1016/j.ophtha.2012.08.011.

Tabellarischer Lebenslauf

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Athen waren Damen/Herren:

*Achimastos, Androulakis, Bechrakis, Chrousos, Dimopoulos, Katsilampros,
Kittas, Kostakis, Kreatsas, Lazaratos, Moschos, Moulopoulos, Nanas,
Pappadopoulos, Pappadopoulou, Raptis, Salamalekis, Stefanis, Toundas,
Trichopoulos, Vlachos,*

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Walter Sekundo, Leiter der Universitäts-Augenklinik Marburg für die Überlassung des vorliegenden Themas und die wohlwollende Unterstützung und Betreuung im Rahmen dieser Dissertation.

Ich danke Herrn Eleftherios Giallourous für die gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung.

Ferner danke ich Frau Mirjam Julia Alavi für ihre Anregungen bei der Korrektur der Arbeit.

Mein außerordentlicher Dank gilt meiner Frau Vasiliki Totli, die mich stets großartig unterstützt und mein Fels in der Brandung ist.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, Antonios und Irini Ampazas, die mir meinen bisherigen Lebensweg unterstützten und denen ich diese Arbeit widme.

Ehrenwörtliche Erklärung